

· 论 著 ·

慢性 HBV 感染者不同免疫状态证候虚实分类与 T、B 及 NK 细胞亚群的相关性研究*

张 兵¹, 杨丽莎^{2△}, 唐美媛³, 张 敏¹, 聂 琳¹

(桂林医学院附属医院:1. 消化内科;2. 中医科;3. 检验科, 广西桂林 541001)

摘要:目的 了解慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者不同免疫状态证候虚实分类与 T、B 细胞亚群及自然杀伤(NK)细胞之间的相互关系。方法 将 3 种不同免疫状态的慢性 HBV 感染者分为虚证组、实证组,检测其外周血淋巴细胞亚群和 NK 细胞,并对上述各组指标进行比较分析。结果 在 3 种不同免疫状态中,所有虚实两组患者的 CD4⁺T 细胞百分比均较对照组(健康献血员)低($P<0.05$),其中在免疫耐受状态中实证组 CD4⁺T 细胞低于虚证组($P<0.05$);在免疫清除状态中,CD8⁺T 细胞百分比由高至低依次为实证组、对照组、虚证组($P<0.05$)。3 种不同免疫状态中,实证组 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著低于虚证组或对照组,在免疫清除状态中虚实两组的 B 淋巴细胞百分比高于对照组,NK 细胞低于对照组($P<0.05$)。结论 慢性 HBV 感染者存在着免疫功能紊乱;HBV 感染不同免疫状态证候虚实分类与 T、B 细胞亚群及 NK 细胞之间存在一定相关性,免疫功能检测对于虚实证型的判定具有一定的临床应用价值。

关键词: T 淋巴细胞; B 淋巴细胞; 杀伤细胞, 天然; 慢性乙型肝炎; 免疫状态; 中医证型分类

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.06.001

文献标识码: A

文章编号:1671-8348(2014)06-0641-03

The TCM syndrome classification of different immune status of chronic HBV infection and T, B and NK cells subgroup correlation studies*

Zhang Bing¹, Yang Lisha^{2△}, Tang Meiyuan³, Zhang Min¹, Nie Lin¹

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Traditional Chinese Medicine; 3. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China)

Abstract: Objective To investigate the different immune status of TCM classification and the levels of T and B cells and the relationship between the NK cells. **Methods** Three different immune state of patients with chronic HBV were divided into asthenia syndrome(AS) group and sthenia syndrome(SS) group, and then we detected the peripheral blood lymphocyte subsets and NK cells, and compared the above each index analysis. **Results** In three different immune status, all patients with AS and SS groups CD4⁺T cell percentages are lower than normal control group ($P<0.05$), and in a state of immune tolerance, CD4⁺T cells of SS group were lower than the AS group ($P<0.05$), in a state of immune clearance, CD8⁺T cell percentage were SS group>control group>the AS group ($P<0.05$). Three different immune status, the ratio of CD4⁺/CD8⁺ SS group were significantly lower than the AS group or control group, in a state of immune clearance the SS and the AS group B lymphocyte percentage were higher than the control group, the percentage of NK cells was lower than the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Chronic HBV infection have immune dysfunction; HBV infected different immune status of TCM classification have relationship with T and B cell subsets and NK cells, and the immune function test has certain clinical application value for the judgment of TCM syndrome type.

Key words: T-lymphocytes; B-lymphocytes; killer cells, natural; chronic hepatitis B viral hepatitis; immune status; TCM syndrome classification

我国为乙型肝炎大国,而广西又是乙型肝炎高流行地区,其人群 HBsAg 携带率远高于全国的平均水平^[1]。如何预防和降低该疾病对感染者身体健康的影响,成为近年来研究重点。《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》将慢性乙型肝炎(CHB)自然史分为免疫耐受期、免疫清除期、非活动期(低复制期)及再活动期^[2]。笔者依据杨丽莎等^[3]研究,将广西桂北地区 60 例不同时期的慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染者分成 3 种不同免疫状态,并按中医证候要素进行虚实分类,分别对其外周血淋巴细胞亚群及自然杀伤(NK)细胞进行检测分析,了解中医虚实病机与免疫发病机制之间的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 3~9 月广西桂北地区范围在桂林医学院附属医院、桂林市第三人民医院的慢性 HBV 感染不同免疫状态者 60 例,其中男 37 例,女 23 例,年龄 18~65 岁,中位年龄 38 岁。同时,选取 20 例健康献血员作为对照组。免疫耐受状态、免疫清除状态、免疫不全状态各 20 例,并通过专家中医辨证分型分为虚实两组,每组 10 例,对照组与各组患者年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 各免疫状态纳入标准 免疫耐受状态:检测血清 HBV

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260602);广西中医药管理局中医药科技专项课题立项资助项目(GZKZ09-85)。 作者简介:张兵(1985—),硕士,主要从事肝病免疫方面的研究。 △ 通讯作者, Tel:(0773)2807914; E-mail: yangsha@glmc.edu.cn。

表 1 免疫耐受状态者 T、B 细胞及 NK 细胞百分比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ T 细胞(%)	B 细胞(%)	NK 细胞(%)	CD4 ⁺ T 细胞(%)	CD8 ⁺ T 细胞(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
实证组	10	71.8±8.2	12.8±4.6	13.4±5.3	34.2±5.3* Δ	24.6±5.4	1.26±0.3* Δ
虚证组	10	71.5±7.8	12.3±4.5	13.7±4.8	36.4±6.1*	23.3±5.6	1.48±0.4
对照组	20	72.2±8.3	11.7±4.1	14.5±5.6	40.1±6.8	23.8±5.8	1.61±0.4

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; Δ : $P < 0.05$, 与虚证组比较。

表 2 免疫清除者状态 T、B 细胞及 NK 细胞百分比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ T 细胞(%)	B 细胞(%)	NK 细胞(%)	CD4 ⁺ T 细胞(%)	CD8 ⁺ T 细胞(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
实证组	10	71.2±9.7	15.6±5.3*	10.4±5.5*	31.6±6.7*	30.1±6.8* Δ	1.05±0.4* Δ
虚证组	10	70.5±9.8	15.3±5.1*	9.73±5.8*	32.9±6.0*	18.2±6.1*	1.82±0.4*
对照组	20	72.2±8.3	11.7±4.1	14.5±5.6	40.1±6.8	23.8±5.8	1.61±0.4

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; Δ : $P < 0.05$, 与虚证组比较。

表 3 免疫不全者状态 T、B 细胞及 NK 细胞百分比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ T 细胞(%)	B 细胞(%)	NK 细胞(%)	CD4 ⁺ T 细胞(%)	CD8 ⁺ T 细胞(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
实证组	10	70.4±8.6	13.3±5.0	13.5±5.7	36.2±6.3*	25.2±4.8	1.43±0.4*
虚证组	10	69.5±7.5	12.3±4.8	13.2±5.2	37.4±6.5*	24.3±5.4	1.51±0.4
对照组	20	72.2±8.3	11.7±4.1	14.5±5.6	40.1±6.8	23.8±5.8	1.61±0.4

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; Δ : $P < 0.05$, 与虚证组比较。

标志物 HBsAg、HbeAg 和抗-HBc 阳性, HBV-DNA $\geq 10^6$ copy/mL, 肝功能丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)在正常范围。免疫清除状态: 检测血清 HBV 标志物 HBsAg、HBeAg 和抗-HBc 阳性, HBV-DNA 阳性(高、中度复制), 肝功能 ALT 持续或反复升高至 100 U/L 以上。免疫不全(非活动期)状态: 血清 HBV 标志物 HBsAg、抗-HBe、抗-HBc 阳性, 肝功能 ALT 基本正常, HBV-DNA 低于最低检测限, 1 年内连续 3 次以上肝功能 ALT 均在正常范围。

1.2.2 虚实证型纳入标准 参考《中医诊断学》、《病毒性肝炎中医辨证标准》及 2002 年《中药新药临床研究指导原则》等有关中医证候诊断标准进行评判, 根据临床表现辨证划分为: (1) 虚证组, 表现为面色萎黄、头晕、乏力、怕冷、便溏, 舌质淡红或胖, 苔薄白、少苔, 脉弱或细等。(2) 实证组, 表现为恶心厌油、胁肋胀痛或刺痛、大便烂或臭、小便黄、舌红苔黄腻, 脉弦滑或舌质暗、有淤斑, 脉象弦数或弦滑数等。

1.2.3 排除标准 (1) 排除其他类型肝炎病毒感染; (2) 正在使用核苷(酸)类似物和干扰素等抗病毒药物或免疫调节剂; (3) 已明确诊断为肝癌者; (4) 合并严重的心、脑、肾、肺功能障碍及重症糖尿病; (5) 无自身免疫性疾病史、嗜酒史及肝毒性药物使用史。

1.3 方法

1.3.1 肝功能检测 由 Aeroset 全自动生化仪测定。

1.3.2 HBV 血清标志物(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb)检测 采用时间分辨免疫荧光分析法, 仪器为上海新波生物技术有限公司 ANY-TEST2000 时间分辨仪。

1.3.3 HBV-DNA 定量检测 采用实时荧光探针定量-聚合酶链反应(FQ-PCR)方法, 仪器为美国 MJ Research 公司 MJ Opticon Monitor 实时荧光定量 PCR 仪。

1.3.4 外周血淋巴细胞亚群检测方法 采用四色荧光标记流

式细胞术(flow cytometry, FCM)。实验试剂: 四色淋巴细胞亚群试剂, 溶血素, 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液(PBS), 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血。主要仪器: 采用美国 Beckman Coulter 公司的 EPICS-XL 流式细胞仪。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析, 采用单因素方差分析, 检验水准为 $\alpha = 0.05$ (双侧), 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3 种不同免疫状态中虚实两组的 CD3⁺T 细胞与对照组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3 组两两比较的方差分析结果显示, 对照组 CD4⁺T 细胞百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于其他两组($P < 0.05$), 由高至低依次为对照组、虚证组、实证组, 见表 1。虚实两组 NK 细胞、CD4⁺T 细胞百分比与对照组比较均降低($P < 0.05$); B 淋巴细胞百分比与对照组比较升高($P < 0.05$); CD8⁺T 细胞百分比 3 组两两比较, 由高至低依次为实证组、对照组、虚证组, CD4⁺/CD8⁺ 比值为虚证组、对照组、实证组($P < 0.05$), 见表 2。虚实两组 CD4⁺T 细胞较对照组降低($P < 0.05$), 实证组 CD4⁺/CD8⁺ 比值较对照组降低($P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

现代医学认为 CHB 不是 HBV 单方面感染所致, 而是与免疫系统对感染后的肝细胞所做出的免疫应答反应有关^[4]。刘丽花等^[5]提出机体的免疫反应才是引起肝细胞损伤的重要原因。由于感染 HBV 后, 人体各淋巴细胞亚群间的平衡被打破, 表现为外周血淋巴细胞亚群百分比、绝对数或功能改变, 这些变化在一定程度上反映了机体的免疫状态, 而宿主免疫状态是决定乙型肝炎临床转归和治疗疗效的主要因素^[6]。因此, 临床上常进行外周血淋巴细胞免疫功能检测以评估患者的病情状况及预后^[7]。其中, CD3⁺ 细胞代表总 T 淋巴细胞, T 淋巴

细胞依其表型及功能的不同可以分为 $CD4^+$ 与 $CD8^+$ 两个亚群, $CD4^+$ T 细胞主要为辅助 T 细胞 (Th), 在免疫应答中主要起辅助和诱导作用; $CD8^+$ T 细胞主要为细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic lymphocyte, CTL), 是免疫系统清除病毒感染细胞的主要效应细胞; 而 $CD4^+/CD8^+$ 比值变化可反应机体细胞免疫功能状态, 因此是衡量机体免疫平衡的重要指标^[8]。B 淋巴细胞是人体内主要体液免疫细胞, 其百分比变化在一定程度上可反映集体的免疫状况。NK 细胞是机体天然免疫的主要承担者, 也是获得性细胞免疫的核心调节细胞, 在天然免疫中发挥重要作用^[9-10]。

中西医结合防治 HBV 感染是我国独特的方法, 中医药利用辨证论治手段, 从调节人体免疫功能、抑制病毒复制、改善临床症状等途径对慢性 HBV 感染者进行综合防治, 中医药对人体免疫功能的影响是大多数中药抗病毒的主要机制之一, 其治疗优势在于辨证论治。而“免疫辨证”是中西医病证结合的新概念, 依据 HBV 感染不同状态进行免疫辨证, 建立新的免疫平衡状态, 解除自身免疫耐受状态, 通过多层次、多环节的治疗作用, 清除滞留的 HBV, 以达到预防疾病的目的, 即中医“不治已病治未病”的思想^[3]。杨宏志等^[11]通过对虚实分类的 CHB 患者进行 HBV-DNA 定量及 T 淋巴细胞亚群的检测分析, 提出将 HBV-DNA 定量水平作为实证参考指标, $CD4^+/CD8^+$ 值作为虚实变化的参考指标, $CD8^+$ 可能是虚证参考指标。北京中医药大学经检测辨证属于肝胆湿热与脾气虚弱证型的 CHB 患者 T 淋巴细胞 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 的比值, 结果提示, 属脾气虚弱型者, 免疫状态明显低下; 属肝胆湿热型者免疫状态正常或接近正常, 与中医对 CHB 病因病理机制的认识有一定的相关性^[12]。但是, 唐翔宇等^[13]研究得出不同免疫状态者外周血淋巴细胞亚群所占百分比不同, 因此分清每种免疫状态淋巴细胞百分比变化与中医虚实证候的关系, 成为了研究的重点。

本实验结果显示, 与对照组相比, 3 种不同免疫状态者中虚实两组的 $CD3^+$ T 细胞百分比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 结果与吴晓枫等^[14]相似, 提示 $CD3^+$ T 细胞对慢性乙型肝炎不同临床病期所起的免疫作用无明显差别。在 3 种不同免疫状态中, 所有虚实两组患者的 $CD4^+$ T 细胞百分数均较对照组低 ($P < 0.05$), 其中在免疫耐受阶段患者中实证组 $CD4^+$ T 细胞低于虚证组 ($P < 0.05$), 表明在慢性 HBV 感染中, 实证组 $CD4^+$ T 细胞遭受破坏致生成减少, 导致体内特异性抗体生成不足, 不能清除游离的 HBV, 使病毒在体内持续存在。在免疫清除状态中, $CD8^+$ T 细胞百分比由高至低依次为实证组、对照组、虚证组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。由于实证主要是指病邪过盛所产生的证候, 病邪过盛导致机体必将增强其机能代谢活动以抵抗病邪, 因此实证组 $CD8^+$ T 细胞高于其他两组, 提示了细胞毒性 T 细胞介导的免疫损伤是以实证为主要矛盾的病理基础。随着病情发展, 体内正气必有所伤, 病变亦渐成由实转虚之势, 此时由于 $CD8^+$ T 细胞过多消耗或产生较少, 免疫系统出现紊乱, 以致脾气虚弱, 故认为 $CD8^+$ T 细胞可作为虚证指标。但在免疫耐受状态及免疫不全状态中, 虚实两组的 $CD8^+$ T 细胞百分比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 所以笔者认为能否将 $CD8^+$ T 细胞视为 CHB 患者中医证型的虚证指标尚待进一步考究。 $CD4^+/CD8^+$ 比值在 3 种免疫状态中实证组均显著低于虚证组或对照组, 表明疾病在由实转虚过程

中, 比值逐渐升高, 体现了机体免疫状态的变化与 CHB 患者的中医辨证分型之间存在相关性。

B 淋巴细胞是人体的主要体液免疫细胞, 人体在感染 HBV 后, 免疫系统被激发, B 细胞转换成浆细胞, 产生与相应抗原结合的抗体。在本研究 3 种不同免疫状态中, 仅免疫清除状态中虚实两组的 B 细胞百分比高于对照组 ($P < 0.05$), 但虚实两组之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 这表明在 HBV 感染的整个进程中, 体液免疫在抵抗 HBV 病毒中起着一定作用, 特别是机体免疫处于亢进状态时尤为明显, 但对于不同症候表现的机体间变化却不明显。

NK 细胞作为天然的免疫细胞, 在终止 HBV 感染和造成肝细胞免疫损害方面都有重要作用^[15], 研究显示在 3 种不同免疫状态中, NK 细胞除免疫清除状态中虚实两组的百分比显著低于对照组外, 其余各组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 由于在免疫清除状态中, CHB 患者肝功能 ALT 持续或反复升高, HBV-DNA 呈高、中度复制, 提示 NK 细胞数目的减少可能与免疫损伤程度有关, 并且可能对病情严重程度评估有一定临床意义。

综上所述, HBV 感染不同免疫状态证候虚实分类与 T、B 及 NK 细胞亚群之间具有一定相关性, 免疫功能检测对于证型的判定具有一定作用。因此将来在中西医结合治疗 CHB 的同时, 若能同时注重外周血淋巴细胞亚群的检测, 建立免疫辨证诊疗模式, 不仅能实现中医辨证论治的客观化、规范化, 也可作为中西医结合临床路径的构建和评价提供参考依据。

参考文献:

- [1] 陈杰, 周振座, 韦福邦, 等. 广西某医学院新生乙型肝炎疫苗接种情况及血清流行病学调查[J]. 中国病毒病杂志, 2012, 2(4): 255-259.
- [2] 中华医学会肝病学会, 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]. 中国病毒病杂志, 2011, 1(1): 9-23.
- [3] 杨丽莎. 乙型肝炎病毒感染不同免疫状态证候的研究思路[J]. 中国药物与临床, 2008, 8(9): 682-683.
- [4] Sakaki M, Hiroishi K, Baba T, et al. Intra hepatic status of regulatory T cells in autoimmune liver diseases and chronic viral hepatitis [J]. Hepatol Res, 2008, 38(4): 354-361.
- [5] 刘丽花, 孙凤霞, 刘秀林. 慢性乙型肝炎及肝硬化患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化与中医辨证分型的关系[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(7): 952-954.
- [6] 邵秋杰, 梁萍. 肝硬化时机体的免疫状态[J]. 医学综述, 2007, 13(8): 585-587.
- [7] 韩莹, 孙琳, 李鹏. 外周血及肝组织 T 细胞亚群、NK 细胞在慢性乙型肝炎不同转归中的变化及其意义[J]. 北京医学, 2010, 32(9): 703-707.
- [8] You J, Zhuang L, Zhang YF, et al. Peripheral T-lymphocyte subpopulations in different clinical stages of chronic HBV infection correlate with HBV load[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(27): 3382-3393.
- [9] Ratnam D, Visvanathan K. New concepts in the immunopathogenesis of chronic hepatitis B: the importance of the innate immune response[J]. Hepatol Int, (下转第 647 页)

步研究。

参考文献:

- [1] Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream[J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1261-1274.
- [2] Jaworski J, Spangler S, Seeburg DP, et al. Control of dendritic arborization by the phosphoinositide-3'-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin pathway[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(49): 11300-11312.
- [3] Brunet A, Datta SR, Greenberg ME. Transcription-dependent and -independent control of neuronal survival by the PI3K-Akt signaling pathway[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2001, 11(3): 297-305.
- [4] Horwood JM, Dufour F, Laroche S, et al. Signalling mechanisms mediated by the phosphoinositide 3-kinase/Akt cascade in synaptic plasticity and memory in the rat[J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23(12): 3375-3384.
- [5] Roviezzo F, Cuzzocrea S, Di Lorenzo A, et al. Protective role of PI3-kinase-Akt-eNOS signalling pathway in intestinal injury associated with splanchnic artery occlusion shock[J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 151(3): 377-383.
- [6] Bareyre FM. Neuronal repair and replacement in spinal cord injury[J]. *J Neurol Sci*, 2008, 265(1/2): 63-72.
- [7] Neary JT. Protein kinase signaling cascades in CNS trauma[J]. *IUBMB Life*, 2005, 57(11): 711-718.
- [8] Namikawa K, Honma M, Abe K, et al. Akt/protein kinase B prevents injury-induced motoneuron death and accelerates axonal regeneration[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(8): 2875-2886.
- [9] Noshita N, Lewen A, Sugawara T, et al. Akt phosphorylation and neuronal survival after traumatic brain injury in mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2002, 9(3): 294-304.
- [10] Shioda N, Ishigami T, Han F, et al. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway by a vanadyl compound mediates its neuroprotective effect in mouse brain ischemia[J]. *Neuroscience*, 2007, 148(1): 221-229.
- [11] May V, Lutz E, MacKenzie C, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide(PACAP)/PAC1HOP1 receptor activation coordinates multiple neurotrophic signaling pathways: Akt activation through phosphatidylinositol 3-kinase gamma and vesicle endocytosis for neuronal survival[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(13): 9749-9761.
- [12] Kretz A, Happold CJ, Marticke JK, et al. Erythropoietin promotes regeneration of adult CNS neurons via Jak2/Stat3 and PI3K/AKT pathway activation[J]. *Molecular Cell Neurosci*, 2005, 29(4): 569-579.
- [13] Bai Y, Cui M, Meng Z, et al. Ectopic expression of angiotensin-1 promotes neuronal differentiation in neural progenitor cells through the Akt pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378(2): 296-301.
- [14] Shioda N, Han F, Morioka M, et al. Bis(1-oxy-2-pyridine-thiolato) oxovanadium (IV) enhances neurogenesis via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and extracellular signal regulated kinase activation in the hippocampal subgranular zone after mouse focal cerebral ischemia[J]. *Neuroscience*, 2008, 155(3): 876-887.
- [15] Verma P, Chierzi S, Codd AM, et al. Axonal protein synthesis and degradation are necessary for efficient growth cone regeneration[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(2): 331-342.
- [16] Jin Y, Sui HJ, Dong Y, et al. Atorvastatin enhances neurite outgrowth in cortical neurons in vitro via up-regulating the Akt/mTOR and Akt/GSK-3beta signaling pathways[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(7): 861-872.
- [17] Okada K, Tanaka H, Temporin K, et al. Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway regulates neurite outgrowth in cerebellar granule neurons stimulated by methylcobalamin[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 495(3): 201-204.
- [18] Narayanan SP, Flores AI, Wang F, et al. Akt signals through the mammalian target of rapamycin pathway to regulate CNS myelination[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(21): 6860-6870.
- [19] Park KK, Liu K, Hu Y, et al. Promoting axon regeneration in the adult CNS by modulation of the PTEN/mTOR pathway[J]. *Science*, 2008, 322(5903): 963-966.

(收稿日期: 2013-08-28 修回日期: 2013-11-22)

(上接第 643 页)

- 2008, S1(2): 12-18.
- [10] Mondelli MU, Varehetta S, Oliviero B. Natural killer cells in viral hepatitis: facts and controversies[J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(9): 851-863.
- [11] 杨宏志, 边壮, 王拥泽, 等. 慢性乙型肝炎虚实病机与病毒复制及 T 细胞关系的研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2003, 10(3): 158-160.
- [12] 高媛, 许晓东. 慢性乙型肝炎免疫状态与辨证分型的关系[J]. *北京中医药大学学报*, 2002, 25(1): 71-72.
- [13] 唐翔宇, 杨丽莎, 唐美媛, 等. 广西桂北地区慢性 HBV 感染不同免疫状态与外周血 T、B 细胞亚群和 NK 细胞的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2013, 42(5): 496-498.
- [14] 吴晓枫, 秦浩歌, 辛晓丽, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化[J]. *中国热带医学*, 2008, 8(4): 525-526, 531.
- [15] 朱培芳, 周永列, 王伯昌. HBeAb 及 HBcAg 均阳性的慢性乙型肝炎患者外周血 NK 细胞数的研究[J]. *江西医学检验*, 2001, 19(2): 68-70.

(收稿日期: 2013-09-23 修回日期: 2013-12-27)