

# HBV 宫内传播对新生儿免疫功能的影响

付振东<sup>1</sup>, 薛淑莲<sup>1</sup>, 史晓红<sup>1</sup>, 王斌<sup>1</sup>, 许喜喜<sup>1</sup>, 王雪飞<sup>1</sup>,  
郝海昀<sup>1</sup>, 杨志清<sup>1</sup>, 汪波<sup>2</sup>, 丰淑英<sup>2</sup>, 王素萍<sup>1</sup>

1. 山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室, 山西 太原 030001;

2. 太原市第三人民医院妇产科, 山西 太原 030001

**摘要:** **目的** 通过检测 HBsAg 阳性母亲分娩的新生儿外周血中 T/B 淋巴细胞亚群水平, 分析 HBV 宫内传播对新生儿免疫功能的影响。**方法** 选择 2011 年 1 月至 2014 年 12 月太原市第三人民医院妇产科 HBsAg 阳性母亲分娩新生儿 220 例作为研究对象。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法检测 HBsAg 阳性母亲及新生儿外周血 HBV 血清学标志物, 实时荧光定量 PCR 检测 HBsAg 阳性母亲及新生儿外周血 HBVDNA 含量, 流式细胞术(FCM)检测新生儿外周血 T/B 淋巴细胞亚群水平。新生儿出生 24 h 内静脉血 HBsAg 阳性或/和 HBVDNA 值  $> 10^3$  copies/ml 者判定为发生 HBV 宫内传播。**结果** HBsAg 阳性母亲分娩新生儿 HBV 宫内传播发生率为 11.36%。宫内传播新生儿组( $n=25$ )与非宫内传播新生儿组( $n=195$ )外周血 T 淋巴细胞亚群( $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ )相对计数[( $60.71 \pm 13.64$ )% vs ( $60.04 \pm 15.06$ )%, ( $43.37 \pm 12.69$ )% vs ( $43.77 \pm 13.39$ )%, ( $15.03 \pm 6.32$ )% vs ( $15.14 \pm 6.14$ )%],  $CD4^+/CD8^+$  [( $3.42 \pm 1.66$ )% vs ( $3.33 \pm 1.71$ )%] 及 B 淋巴细胞中  $CD19^+$  相对计数[( $6.64 \pm 3.63$ )% vs ( $6.39 \pm 3.99$ )%] 差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。依据 HBsAg 阳性母亲分娩新生儿外周血 HBVDNA 不同载量, 分为高载量组( $HBVDNA \geq 10^7$  copies/ml)、低载量组( $HBVDNA < 10^7$  copies/ml)、阴性组( $HBVDNA < 10^3$  copies/ml)。随着 HBsAg 阳性母亲分娩新生儿外周血 HBVDNA 载量增加, 新生儿外周血  $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$  相对计数及  $CD4^+/CD8^+$  值逐渐增高,  $CD19^+$  相对计数比例逐渐减低。高载量组新生儿  $CD3^+$ 、 $CD4^+$  相对计数高于低载量组和阴性组, 差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ); 3 组新生儿  $CD8^+$ 、 $CD19^+$  相对计数及  $CD4^+/CD8^+$  比较差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。**结论** 随着 HBVDNA 载量的增加, HBsAg 阳性母亲分娩的新生儿外周血中 T 淋巴细胞亚群( $CD3^+$ 、 $CD4^+$ )比例上升, 新生儿细胞免疫功能处于活跃状态, 易出现自身免疫反应, 应采取相应措施防止自身免疫性疾病的发生。

**关键词:** 乙型肝炎病毒; 酶联免疫吸附试验; 母婴传播; T 淋巴细胞亚群; B 淋巴细胞亚群

**中图分类号:** R 512.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)02-0154-04

## Influence of HBV intrauterine transmission on neonates immune functions

FU Zhen-dong\*, XUE Shu-lian, SHI Xiao-hong, WANG Bin, XU Xi-xi, WANG Xue-fei,

HAO Hai-yun, YANG Zhi-qing, WANG Bo, FENG Shu-ying, WANG Su-ping

\* Department of Epidemiology, School of public health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: WANG Su-ping, E-mail: spwang88@163.com

**Abstract:** **Objective** To analyze the influence of hepatitis B virus (HBV) intrauterine transmission on neonates immune functions through detecting T/B lymphocyte subsets levels in peripheral blood of HBsAg positive mothers delivered-neonates. **Methods** A total of 220 HBsAg positive mothers delivered-neonates in department of gynecology and obstetrics of the third people's hospital of Taiyuan from January 2011 to December 2014 were selected as research objects. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect HBV serological markers in peripheral blood of HBsAg positive mothers and neonates. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to detect HBVDNA contents in peripheral blood of HBsAg positive mothers and neonates. Flow cytometry (FCM) was used to detect T/B lymphocyte subsets levels in neonates peripheral blood. The diagnostic criteria of neonate HBV intrauterine transmission was HBsAg-positive and/or HBVDNA >

$10^3$  copies/ml in venous blood within 24 hours of birth. **Results** The incidence of HBV intrauterine transmission was 11.36%. There were no significant differences in relative counts of T-lymphocyte subsets ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ) in peripheral blood [ (60.71 ± 13.64)% vs (60.04 ± 15.06)%, (43.37 ± 12.69)% vs (43.77 ± 13.39)%, (15.03 ± 6.32)% vs (15.14 ± 6.14)% ],  $CD4^+/CD8^+$  in peripheral blood [ (3.42 ± 1.66)% vs (3.33 ± 1.71)% ] and relative count of  $CD19^+$  in B-lymphocytes in peripheral blood [ (6.64 ± 3.63)% vs (6.39 ± 3.99)% ] between groups of intrauterine transmission newborns ( $n=25$ ) and non intrauterine transmission newborns ( $n=195$ ) (all  $P>0.05$ ). According to HBVDNA load in peripheral blood, the HBsAg-positive mothers delivered-neonates were divided into high load group ( $HBVDNA \geq 10^7$  copies/ml), low load group ( $HBVDNA < 10^7$  copies/ml) and negative group ( $HBVDNA < 10^3$  copies/ml). With the increase of HBVDNA load in peripheral blood of HBsAg-positive mothers delivered-neonates, the relative counts of  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  and the ratio of  $CD4^+/CD8^+$  in neonates peripheral blood increased gradually, and the relative count of  $CD19^+$  in neonates peripheral blood decreased gradually. The relative counts of  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  in HBsAg positive mothers delivered-neonates of high load group were significantly higher than those low load group and negative group (all  $P<0.05$ ). There were no significant differences in relative count of  $CD8^+$ ,  $CD19^+$  and the ratio of  $CD4^+/CD8^+$  among HBsAg positive mothers delivered-neonates of high-, low-load group and negative group (all  $P>0.05$ ). **Conclusions** With the increase of HBVDNA load, the proportion of T-lymphocyte subsets ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ) in neonate peripheral blood increased, namely, the cell immune function of neonate is in active state, and autoimmune reaction is easy to occur. The corresponding measures should be taken to prevent occurrence of autoimmune diseases.

**Key words:** Hepatitis B virus; Enzyme linked immunosorbent assay; Mother-to-fetus transmission; T-lymphocyte subsets; B-lymphocyte subsets

宫内传播是乙型肝炎病毒 (HBV) 重要的传播途径, 极易发展为 HBV 慢性携带状态。HBV 感染机体后造成的肝脏损伤及妊娠的维持均与其免疫功能有关<sup>[1-2]</sup>。目前对于 HBV 宫内传播机制尚不十分明确, 本次研究通过运用流式细胞术 (FCM) 检测乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阳性母亲分娩的新生儿外周血中 T/B 淋巴细胞亚群表达水平, 以期探讨 T/B 淋巴细胞亚群在 HBV 宫内传播中的作用, 为深入研究 HBV 宫内传播新生儿的免疫功能及免疫失败机制提供新思路。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 收集 2011 年 1 月至 2014 年 12 月太原市第三人民医院妇产科 HBsAg 阳性母亲及分娩新生儿 220 例作为研究对象, HBsAg 阳性母亲年龄为 18~41 (27.76 ± 4.01) 岁, 均无其他妊娠合并症。采集 HBsAg 阳性母亲分娩前肘静脉血, 研究对象均需签署知情同意书, 足月分娩后纳入本次研究, 新生儿 24 h 内注射乙肝疫苗和乙肝高效价免疫球蛋白 (hepatitis B immune globulin, HBIG) 前无菌采集股静脉抗凝血和非抗凝血各 3 ml, 4 °C 冷藏保存; 并收集 HBsAg 阳性孕妇及新生儿相关流行病学基线资料。

**1.2 主要设备和试剂** FACS Calibur 流式细胞仪 (美国 Becton Dickinson 公司), PE5700 基因扩增仪 (美国 PERKINELMER 公司), Eppendorf (艾本德) 移液器 (美国 Eppendorf research 公司), 高压灭菌器 (日本 TOMY 公司), 低速离心机 (安徽中科中佳科学仪

器有限公司), EDTA-K2 医用抗凝管 (湖南省浏阳市医用器具厂), 4 °C BCD-236 冰箱 (美菱公司), 混匀器 (江苏省海门市医用仪器厂), 0.01 M 磷酸缓冲液 (PBS) pH 值 7.2~7.6 (武汉博士德生物有限公司), Anti-HumanCD3PE-Cy5、Anti-HumanCD4PE、Anti-HumanCD8aFITC、Anti-HumanCD19APC/FITC (美国 eBioscience 公司)、HBV 血清学标志物检测试剂盒 (德国罗氏诊断有限公司), HBV 荧光定量检测试剂盒 (广州中山医科大学达安基因股份有限公司)。

## 1.3 研究方法

**1.3.1 T 淋巴细胞亚群 ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ )、B 淋巴细胞亚群 ( $CD19^+$ ) 检测** 取 1 支流式管, 加入 70~100  $\mu$ l HBsAg 阳性孕妇分娩的新生儿股静脉抗凝血, T 管依次加入 Anti-HumanCD3PE-Cy5、Anti-HumanCD4PE、Anti-HumanCD8aFITC 各 4  $\mu$ l, B 管加入 Anti-HumanCD19APC/FITC 4  $\mu$ l, 室温闭光孵育 15~30 min (保证至少孵育 15 min, 期间轻弹流式管, 混匀 2 次), 加入 3 ml 红细胞裂解液, 上下颠倒, 充分混匀, 避光放置 10 min (至少 10 min, 不超过 12 min), 1 000 r/min, 4 min, 弃上清。轻弹流式管壁细胞, 用 4 ml PBS 清洗, 1 000 r/min, 4 min, 弃上清。重复 1 次。最后将细胞置于 200  $\mu$ l 10% 多聚甲醛溶液中, 2~8 °C 避光暗处保存, 24 h 内运用流式细胞仪检测分析数据。

**1.3.2 HBV 血清学标志物检测** 运用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 方法检测 HBsAg 阳性孕妇及其新生儿出生 24 h 内的 HBV 血清标志物。采用荧光定量

聚合酶链式反应(PCR)法检测阳性孕妇及春新生儿 HBVDNA 值,阈值为  $10^3$  copies/ml<sup>[3-4]</sup>。

1.3.3 HBV 宫内传播诊断标准 新生儿出生 24 h 内,主、被动免疫前,股静脉血 HBsAg 阳性或/和 HBVDNA 值  $>10^3$  copies/ml 者判定为发生 HBV 宫内传播,HBsAg 阴性且 HBVDNA 值  $\leq 10^3$  copies/ml 者判定为未发生 HBV 宫内传播<sup>[5-6]</sup>。

1.4 统计学方法 运用 CellQuest 软件,获取细胞,计算 T/B 淋巴细胞亚群相对计数比例,进行数据分析。将实验检测数据和临床实验室检测相关结果录入 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间均数比较采用方差齐性检验和单因素方差分析(one-way ANOVA),组间两两比较时,采用 Games-Howell 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HBV 宫内传播率 220 例 HBsAg 阳性母亲分娩新生儿中 25 例发生 HBV 宫内传播,HBV 宫内传

播率为 11.36% (25/220)。

2.2 HBsAg 阳性母亲分娩新生儿外周血 T/B 淋巴细胞亚群表达水平 宫内传播组 HBsAg 母亲分娩的新生儿外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> 相对计数比例及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 值与非宫内传播组新生儿比较差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

2.3 HBsAg 阳性母亲分娩新生儿外周血 HBVDNA 不同载量与 T/B 淋巴细胞亚群表达水平关系 依据 HBsAg 阳性母亲分娩新生儿外周血 HBVDNA 不同载量,分为高载量(HBVDNA  $\geq 10^7$  copies/ml)、低载量组(HBVDNA  $< 10^7$  copies/ml)、阴性组(HBVDNA  $< 10^3$  copies/ml)。随着 HBsAg 阳性母亲分娩新生儿外周血 HBVDNA 载量增加,新生儿外周血 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 相对计数及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 值逐渐增高,CD19<sup>+</sup> 相对计数逐渐减低。高载量组新生儿 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 相对计数高于低载量组和阴性组,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ );3 组新生儿 CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> 相对计数及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 值比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 2。

表 1 HBsAg 阳性母亲分娩新生儿外周血 T/B 淋巴细胞亚群水平比较 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

传播途径	例数	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	CD19 <sup>+</sup>
宫内传播	25	60.71 ± 13.64	43.37 ± 12.69	15.03 ± 6.32	3.42 ± 1.66	6.64 ± 3.63
非宫内传播	195	60.04 ± 15.06	43.77 ± 13.39	15.14 ± 6.14	3.33 ± 1.71	6.39 ± 3.99
<i>t</i> 值		0.210	0.142	0.085	0.236	0.290
<i>P</i> 值		$> 0.05$	$> 0.05$	$> 0.05$	$> 0.05$	$> 0.05$

表 2 HBVDNA 不同载量 HBsAg 阳性母亲分娩的新生儿外周血 T/B 淋巴细胞亚群水平比较 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	CD19 <sup>+</sup>
阴性组	105	57.33 ± 14.90	41.57 ± 14.78	14.78 ± 5.74	3.16 ± 1.53	6.84 ± 3.63
低载量组	50	59.75 ± 15.26	42.79 ± 12.67	15.10 ± 6.24	3.27 ± 1.72	6.60 ± 4.36
高载量组	65	63.60 ± 12.89 <sup>*#</sup>	47.42 ± 11.81 <sup>*#</sup>	15.63 ± 6.21	3.61 ± 1.80	5.88 ± 3.14

注:与阴性组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与低载量组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

乙型肝炎是世界卫生组织和我国政府重点防控的传染病,HBV 感染仍是当今世界的重大公共卫生问题,目前全球慢性感染者的数量仍然居高不下<sup>[7]</sup>,我国仍为 HBV 感染中高流行区,HBsAg 阳性母亲婴儿 HBV 感染仍是我国众多 HBV 慢性感染者积累的主要原因,如何降低该人群的易感性,对实现我国乙肝防控战略目标意义重大。

HBV 感染后对机体的损伤主要表现为肝细胞损伤,其机制涉及到病毒和机体两个方面,临床普遍认为乙型病毒性肝炎是免疫相关性疾病<sup>[8-9]</sup>。而此类免疫反应主要表现在 T 淋巴细胞亚群中,在感染 HBV 病毒后经过抗原递呈细胞的处理递呈给 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 等 T 淋巴细胞<sup>[8-10]</sup>。而 HBV 宫内传播是 HBV

感染的重要途径,是指 HBsAg 阳性母亲在子女的生命早期及胎儿期、分娩过程中和围生期将自身的 HBV 传染给子女。母亲怀孕期间机体免疫系统为减少对胎儿体内父源抗体的排异而处于免疫耐受状态,同时,子宫蜕膜以及胎盘等亦会分泌大量内分泌因子抑制孕期母体的免疫系统,此时孕母的免疫力处于较长时间的低水平状态,对致病细菌或病毒的抑制能力较怀孕前减弱;因为此时胎儿的免疫能力主要来自母体,故胎儿的免疫力此时也处于较为低下的水平;孕妇在这一特殊时期的免疫状态的变化,胎儿容易受到多种病原体的影响,进而发生 HBV 宫内传播<sup>[11]</sup>。目前 HBV 宫内传播导致 T、B 淋巴细胞亚群之间比例失调的机制及原因尚不清楚,病毒感染及 T/B 淋巴细胞亚群免疫细胞异常可能与 HBV 宫内传播发生有关<sup>[12]</sup>。特异性免疫又称获得性免疫或适应性免疫,

这种免疫只针对一种病原。机体获得免疫经后天感染(病愈或无症状的感染)或人工预防接种(菌苗、疫苗、类毒素、免疫球蛋白等)而使机体获得抵抗感染能力。一般是在微生物等抗原物质刺激后才形成的(免疫球蛋白、免疫淋巴细胞),并能与该抗原起特异性反应。本次研究采用 HBIG 和乙肝疫苗联合预防措施阻断 HBV 宫内传播,新生儿 HBV 宫内传播率为 11.36%;特异性免疫分为细胞免疫和体液免疫;而参与细胞免疫主要为 T 淋巴细胞,受到抗原刺激后,转化为致敏淋巴细胞,并表现出特异性免疫应答,免疫应答只能通过致敏淋巴细胞传递;体液免疫主要为 B 淋巴细胞在抗原刺激下转化为浆细胞,合成免疫球蛋白,能与靶抗原结合的免疫球蛋白即为抗体。T/B 淋巴细胞亚群互相作用共同参与机体特异性免疫反应。

HBsAg 阳性母亲分娩的新生儿外周血 HBVDNA  $\geq 10^7$  copies/ml 时,新生儿 T 淋巴细胞亚群( $CD3^+$ 、 $CD4^+$ )比例上升,表明新生儿外周血中细胞免疫功能处于活跃状态,易出现自体免疫反应,应对其予以重视并采取相应措施防止发生自体免疫性疾病的发生。宫内传播组 HBsAg 阳性母亲分娩新生儿外周血 T 淋巴细胞中  $CD4^+/CD8^+$  值高于非宫内传播组新生儿,正常情况下人体内辅助细胞  $CD4^+$  及细胞毒性细胞  $CD8^+$  处于动态平衡,共同调节机体细胞免疫<sup>[13-14]</sup>。慢性乙型肝炎患者往往存在不同程度的 T 细胞亚群失衡,表现为  $CD3^+$ 、 $CD4^+$  及  $CD8^+$  T 淋巴细胞数量减少,细胞免疫应答减弱甚至被抑制,对乙肝病毒的清除能力减弱,导致体内 HBV 持续复制和不断变化<sup>[15]</sup>。因此发生 HBV 宫内传播组新生儿可能随着 HBV 病毒持续复制而导致乙型肝炎慢性化。

HsBAG 携带者有 B 细胞形成抗-HBs 能力的缺陷,而抗-HBs 免疫应答对机体清除病毒感染有重要作用,HBV 宫内传播新生儿可能对 HBsAg 产生免疫耐受。随着 HBVDNA 载量的增加,T 淋巴细胞亚群( $CD3^+$ 、 $CD4^+$ )比例也相应上升,HBVDNA 高载量可能是发生 HBV 宫内传播的危险因素之一,所以为减少 HBsAg 阳性母亲分娩的新生儿发生 HBV 宫内传播的几率,应降低母亲体内 HBVDNA 载量并及时进行抗病毒及细胞免疫治疗,降低 HBV 宫内传播率。

#### 参考文献

[1] 邵中军,徐德忠,徐剑秋,等. 孕期性行为与乙型肝炎病毒宫内

感染关系的病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志,2005,26(4):232-236.

- [2] Ma L, Alla NR, Li X, et al. Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies[J]. Rev Med Virol, 2014, 24(6):396-406.
- [3] Buscal A, Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection[J]. Virol J, 2014, 7(2):11-22.
- [4] Alijotas-Reiq J, Liurba E, Gris JM. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells[J]. Placenta, 2014, 35(4):241-248.
- [5] 鞠丽丽,余敏敏,季莹,等. 乙型肝炎病毒宫内感染免疫失败机制的探讨[J]. 实用妇产科杂志,2010,26(8):625-628.
- [6] Li XM, Shi MF, Yang YB, et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(21):3215-3217.
- [7] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. Vaccine, 2012, 30(12):2212-2219.
- [8] Wang J, Zhu R, Gao B, et al. The enhanced immune response of hepatitis B virus DNA vaccine using  $SiO_2@LDH$  nanoparticles as an adjuvant[J]. Biomaterials, 2014, 35(1):466-478.
- [9] 江若霞,赵丽敏,姚宏建,等. 乙型病毒性肝炎患者 T 淋巴细胞亚群及免疫因子变化研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(13):2884-2887.
- [10] Ito H, Ando T, Ando k, et al. Induction of hepatitis B virus surface antigen-specific cytotoxic T lymphocytes can be up-regulated by the inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase activity[J]. Immunology, 2014, 142(4):614-623.
- [11] 李占魁,白瑞苗. 宫内感染与早产儿脑损伤[J]. 中国儿童保健杂志,2016,24(8):785-789.
- [12] Wei J, Xue S, Zhang J, et al. Study of the relationship in pregnant women between hepatitis B markers and a placenta positive for hepatitis B surface antigen[J]. J Perinat Med, 2015, 43(2):191-199.
- [13] Zhao PW, Jia FY, Shan YX, et al. Downregulation and altered function of natural killer cells in hepatitis B virus patients treated with entecavir[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2013, 40(3):190-196.
- [14] Chen LY, Zhu LY, Yang BS, et al. Regulatory T-cell responses in chronic hepatitis B patients treated with nucleos(t)ide analogs compared with healthy subjects and untreated infected individuals[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(120):2582-2586.
- [15] 张小玉,张红梅,杨永峰,等. 恩替卡韦抗病毒治疗后老年慢性乙肝患者外周血 T 淋巴细胞亚群的变化[J]. 中华全科医学, 2015, 13(1):33-38.

收稿日期:2016-09-01 修回日期:2016-10-20 编辑:王宇