

· 综述 ·

戊型病毒性肝炎的研究进展

付宽 王晓静 孙凤霞

戊型病毒性肝炎是由戊型肝炎病毒 (hepatitis E viral, HEV) 感染导致的急性传染病, 主要经消化道传播, 常引起暴发流行。戊型肝炎虽然是自限性疾病, 但其病死率高于甲型与乙型肝炎, 在孕妇中的病死率甚至可达 20% ~ 30%^[1]。1986 至 1988 年在我国新疆东南部暴发的戊型肝炎疫情, 共计发病 119 280 例, 死亡 707 例, 其中孕妇 404 例。此外, 自 2003 年来我国戊型肝炎病例已呈逐步上升趋势, 截至 2009 年, 其在急性病毒性肝炎中所占比例已由 2003 年 8.85% 稳步上升至 31.62%^[2], 而在香港, 近年来感染戊型肝炎患者数亦逐年上升, 已由 2007 年的 65 例上升 83% 至 2011 年的 119 例, 而仅 2012 年 2 月份单月 HEV 感染人数则达到了 27 例。随着临床研究的深入, 该病正在受到更多的重视, 现就近年来戊型肝炎研究进展做以下综述。

一、病毒学

戊型肝炎病毒 (HEV) 为长约 27 ~ 34 nm 的无包膜病毒, 归类为戊型肝炎病毒属^[3]。与人类相关的 HEV 目前分为 4 个基因型, 仅有一个血清型。其中 HEV-1 主要见于亚洲与非洲地区, HEV-2 则在墨西哥较为多见, 以上两型病毒只见于人类; 而 HEV-3 与 HEV-4 则为人畜共患病毒, HEV-3 在世界各地都有分布, HEV-4 则主要发现于我国与日本^[4]。目前, 我国患者中仅发现 HEV-1 和 HEV-4。HEV 基因组为线性正股单链 RNA, 全长为 7.2 kb, 两端为 5'-甲基鸟嘌呤帽与 3'-多聚核苷酸尾, 中间则是 3 个部分重叠的开放阅读框架 (open reading frame, ORF)。ORF1 编码病毒的非结构蛋白, 如转甲基酶、蛋白酶、解螺旋酶、RNA 依赖性的 RNA 聚合酶等。ORF2 则编码病毒的结构蛋白 (衣壳蛋白), 包含病毒的主要优势抗原表位。ORF3 蛋白的功能目前尚不清楚, 其可能参与了靶细胞的信号转导、促进 HEV 在宿主细胞内的增殖、并在 HEV 从宿主细胞的释放过程中发挥作用^[5-6]。

二、流行病学

1. 传染源: 人是 HEV-1、HEV-2 的唯一传染源^[7], 而 HEV-3、HEV-4 可在人与猪之间互相传播^[8], 此外, 在鼠、牛、山羊、马、鸡、鸭、鸽子和犬的血清中亦可发现抗-HEV 的存在^[9-10]。传染源的排泄物对于水源、食物的污染是 HEV 传播的重要因素, 患者处于潜伏期末期与急性期早期时, 其排出的粪便中带有大量病毒, 此时的传染性最强。

2. 传播途径: 主要经粪-口途径传播, 如通过被病

毒污染的水、食物及日常生活接触带有大量病毒的物品传播, 尤其以水型流行性较为多见。此外, 日本北海道也有报道食用生的和未煮熟的食品 (以猪肉肝脏居多) 而感染 HEV 的病例, 提示动物性食品食源性传播在 HEV 的发生上起着重要的作用^[11]。输血和母婴传播也是重要的传播途径^[12]。

3. 易感人群: HEV 临床感染可见于任何年龄组, 特别是青壮年及老年人较为多见, 在武汉同济医院进行的一项临床调查中 (共 210 例), 仅 1 例年龄在 20 岁以下, 90% 的患者发病年龄均大于 30 岁, 而男女比例则达到 5.8 : 1, 提示男性更易感染^[1]。在发达国家中以老年男性患者数目最多, 而戊型肝炎暴发时期则为孕妇最易感染^[13]。有临床调查结果提示, 外出务工人员为戊型肝炎的高发人群^[14-15], 因此有必要通过宣传加强他们关于该病的认识。

三、病理特征与发病机制

戊型肝炎的常见病理表现是肝细胞的弥漫性水样变, 较明显的毛细胆管胆汁淤积和胆栓形成亦可常见。有研究观察发现在明显肿胀的肝细胞和毛细胆管上皮细胞周围, 可见浸润的淋巴细胞, 提示细胞免疫反应可损伤肝组织, 并影响肝内毛细胆管, 造成肝内胆汁淤滞性黄疸, 从而支持戊型肝炎的免疫发病观点^[16]。

四、临床表现

戊型肝炎主要分为 4 型, 为急性黄疸型、急性无黄疸型、淤胆型肝炎和重型肝炎。潜伏期为 15 ~ 75 d, 平均 36 d。

1. 急性黄疸型肝炎: 起病急, 可分为黄疸前期与黄疸期, 患者在黄疸前期和初期可出现上呼吸道症状 (发热、畏寒、咳嗽、鼻塞、头痛等), 伴全身乏力, 随后出现胃肠道症状 (如肝区疼痛、厌油、恶心、呕吐、腹痛和腹泻), 持续约数天到半月, 此期内尿色逐渐加深。黄疸期出现皮肤、巩膜黄染、大便色变浅, 查体见肝脏肿大并有压痛和叩击痛, 部分患者有脾肿大, 持续约 2 ~ 4 周。

2. 急性无黄疸型肝炎: 除不出现黄疸外, 症状及体征较前者轻。

3. 淤胆型肝炎: 肝内阻塞性黄疸持续 3 周以上, 如皮肤瘙痒、大便颜色变浅、腹部触诊可见肝脏肿大和梗阻性黄疸征象 (化验结果以直接胆红素升高为主, 血清碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转氨酶增高, 三酰甘油和胆固醇增高), 影像学检查肝内外胆管无扩张。

4. 重型戊型肝炎: 分为急性和亚急性的重型肝炎, 临床表现同其他类型的病毒性重型肝炎。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.01.035

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合科

通讯作者: 孙凤霞, Email: sunfengxia66666@sina.com

五、实验室检查

戊型肝炎诊断的实验室检查的异常包括:胆红素尿症、TBil 升高(结合胆红素升高为主),丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)升高。ALT 的升高较慢性肝炎更为显著,通常不低于 2.5 倍的正常值上限^[4]。陈新月等^[15]研究发现 18 岁以下患者以 ALT 显著增高伴轻到中度黄疸为主要表现;60 岁以上患者则黄疸升高明显, TBil 与 ALT 的上升幅度不平行。随着患病年龄的增加, ALT、白蛋白(ALB)和凝血酶原活动度(PTA)水平呈下降趋势, TBil 则呈上升趋势。肖非等^[18]通过对当地医院 1993 至 1998 年组与 1999 至 2004 年组的单纯急性戊型肝炎比较发现,后者 ALT、TBil 和 DBil/TBil 峰值增高, PTA 峰值下降,该结果提示戊型肝炎肝脏损伤可能有加重的趋势, DBil/TBil 峰值增高提示胆管损伤严重,淤胆现象明显。

六、血清学检查

人群感染 HEV 后 3~4 周,首先出现抗-HEV IgM 和 IgA,此后约 1 周便可检测到抗-HEV IgG。抗-HEV IgM 阳性为近期 HEV 感染的指标,若伴有抗-HEV IgG 阳性,则戊型肝炎诊断可更为明确。抗-HEV IgG 阳性可持续长达十几年,单纯抗-HEV IgG 阳性提示既往感染或急性感染的恢复后期^[18]。有调查发现男性抗-HEV IgG 阳性率要高于女性,同时阳性率随着年龄的增高有上升的趋势^[19]。阳性率还存在职业差异,北京一项调查发现医护人员和农民的抗-HEV IgG 阳性率要高于其他人群^[20]。HEV RNA 阳性也是 HEV 感染的重要证据,但目前其检测的准确性还有待提高^[4],因此,若其阳性时需继续监测观察结果变化,同时还需要结合血清抗-HEV IgM、抗-HEV IgG 水平变化进行判断。

七、特殊类型的戊型肝炎

1. 妊娠合并戊型肝炎:HEV 多见于妊娠期妇女,且易转为重型肝炎。急性重型肝炎起病较急,消化道症状、全身中毒症状与黄疸同步并进,轻、中度黄疸时就可伴有自发性出血,易发生产后出血,严重者可出现失血性休克,早产、死胎率高。黄疸尚未达到重症肝炎水平即可发生不同程度的肝性脑病^[21]。在发展中国家,感染 HEV 的孕妇病死率可达 20%^[22]。有临床调查发现急性重症戊型肝炎患者 HEV RNA 水平显著高于急性非重症戊型肝炎组,提示高病毒载量可能是影响妊娠合并戊型肝炎严重度的一个重要因素^[23]。

2. 老年戊型肝炎:老年人罹患戊型肝炎后往往起病缓慢,临床症状较轻,但皮肤瘙痒程度较重,类似于胆系阻塞型黄疸,需进行 HEV 标志物的检测加以鉴别。有调查发现老年患者血清 TBil、TBA 和 AKP 水平明显高于中年组,黄疸程度深,持续时间长,且胆汁淤积的发生率已达 70% 以上,而白蛋白水平下降明显,可能是老年 HEV 病情迁延的重要原因之一^[24]。

3. 重叠感染型戊型肝炎:在我国以慢性乙型肝炎患

者重叠戊型肝炎感染较为多见,临床观察发现此类患者消化道症状更重,PTA、白蛋白、白蛋白/球蛋白(A/G)的降低更为明显,肝纤维化系列血清指标各项升高明显,病程长度与病死率较单纯 HBV 感染者亦有增高^[25-26]。

4. 其他慢性疾病合并戊型肝炎:酒精性肝病、甲状腺机能亢进症、血吸虫性肝病合并戊型肝炎的病例在我国并非罕见,临床分析发现这些患者的胆汁淤积程度和胆红素水平均要高于单纯 HEV 感染者^[27-29]。

八、治疗

急性期患者须注意避免劳累,摄入高蛋白、高维生素、低脂肪食物,忌饮酒。该病具有自限性,可根据病情适当保肝治疗,无需抗病毒治疗。同时注意营养支持治疗。急性型戊型肝炎中医辨证多属阳黄,热重者可用茵陈蒿汤、栀子柏皮汤加减,湿重者可用茵陈胃苓汤加减。急性肝炎一般可治愈。对于前文已提到的 4 种特殊类型的戊型肝炎,则需要高度重视,加强病情监测、护理和治疗措施需强于普通戊型肝炎患者。若出现肝功能衰竭征象,需参照《肝衰竭诊疗指南》^[30]进行处理。淤胆型肝炎可根据情况应用糖皮质激素、腺苷蛋氨酸等药物。

九、慢性化

大多数研究认为 HEV 感染为急性病程,呈自限性。虽可导致肝脏的严重损害,但不会引起肝硬化^[31]。但近两年国外有关于患者在肾移植后发现戊型肝炎慢性化的病例,也有艾滋感染者罹患慢性戊型肝炎的报道^[32-33]。庄林等^[34]也曾对 28 位病程超过半年但仍迁延不愈的戊型肝炎患者进行过跟踪调查,结果显示,无论是从症状、体征还是实验室检查、乃至肝组织活检均提示戊型肝炎存在慢性化,与慢性乙型肝炎、丙型肝炎患者不同的是,通过 6~10 年的跟踪访问,并未发现这些患者有肝硬化与肝细胞癌等病变。谢党恩等^[35]亦曾对新疆南部 1986 年暴发流行的戊型肝炎 106 例患者进行回顾性调查,结果发现其中的 38 例已发展为慢性肝炎,此外,这些慢性患者均无肝硬化病变。

十、疫苗

临床试验已证实,我国自主研发的 HEV 基因重组疫苗(HEV239)无论在安全性还是免疫原性方面均有着较好的效果^[36]。目前,该疫苗已经投入商品化生产,用于戊型肝炎的预防。对于孕妇、老年人、高危职业人群以及将要赴戊型肝炎疫区的人员来说,注射该疫苗可以带来更好的保护效果。

参考文献

- 1 Zhang SJ, Wang JJ, Yuan Q, et al. Clinical characteristics and risk factors of sporadic hepatitis E in central China[J]. Virol J, 2011, 8(1):152-157.
- 2 付红伟, 杨桂芳, 李昕, 等. 我国戊型肝炎流行病学新特点分析[J]. 实用检验医师杂志, 2012, 9(4):184-189.
- 3 Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus[J]. Rev Med Virol, 2003, 13(3):145-154.
- 4 中国医师协会感染科医师分会. 戊型肝炎病毒性肝炎诊疗规范(2009)[J]. 中华临床感染病杂志, 2009, 2(5):260-263.

- 5 Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus[J]. *Virus Res*, 2011, 161(1):47-58.
- 6 周艳, 耿彦生, 杨军, 等. 戊型肝炎病毒ORF3蛋白研究进展[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2012, 9(32):825-831.
- 7 Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, et al. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994[J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(1):48-56.
- 8 Meng XJ. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk[J]. *Vet Microbiol*, 2010, 140(3):256-271.
- 9 韦献飞, 梁靖端, 唐荣兰, 等. 广西地区猪、鼠、狗戊型肝炎病毒感染血清学分析[J]. 中国公共卫生, 2007, 23(2):228-229.
- 10 周锦萍, 孙泉云, 刘佩红, 等. 上海地区多种动物戊型肝炎血清学调查[J]. 动物医学进展, 2006, 27(12):85-88.
- 11 王永霞, 郝成武, 马勋. 戊型肝炎病毒流行病学研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2010, 37(4):216-219.
- 12 李凌君, 朱永红, 王玲, 等. 戊型肝炎病毒传播途径和致病性的研究进展[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(12):1307-1310.
- 13 Pelosi E, Clarke I. Hepatitis E: a complex and global disease[J]. *Emerg Health Threats J*, 2008, 1:e8.
- 14 李晖, 汪亚玲, 杨永锐, 等. 云南省394例散发性急性戊型肝炎流行病学特点与临床特征分析[J]. 中华实验与临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(4):414-422.
- 15 黄云丽, 李卓, 郝娃, 等. 急性戊型肝炎临床分析221例[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(18):1875-1878.
- 16 王淑颖, 阮冰, 任国平, 等. 散发性戊型肝炎病理特征的初步观察[J]. 肝脏, 2001, 6(4):231-234.
- 17 肖非, 马科, 王俊文, 等. 戊型肝炎临床特征及发病趋势[J]. 内科急危重症杂志, 2006, 12(3):102-104.
- 18 周乙华, 庄辉. 中国戊型肝炎流行病学研究进展[J]. 中国流行病学杂志, 2012, 31(12):1414-1416.
- 19 张雪峰, 张军, 刘社兰, 等. 江苏省部分农村地区戊型肝炎血清流行病学研究[J]. 中国自然医学杂志, 2007, 9(1):53-55.
- 20 林长缨, 张卫, 温雯, 等. 北京市戊型肝炎血清流行病学调查[J]. 首都公共卫生, 2009, 3(6):246-249.
- 21 尚涛, 马英. 妊娠合并戊型肝炎的临床特点与治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(2):75-76.
- 22 Renou C, Pariente A, Roque-Afonso AM, et al. Autochthonous hepatitis E: an emerging still unrecognized disease[J]. *Rev Prat*, 2012, 62(7):903-908.
- 23 Borkakoti J, Hazam RK, Mohammad A, et al. Does high viral load of hepatitis E virus influence the severity and prognosis of acute liver failure during pregnancy?[J]. *J Med Virol*, 2013, 85(4):620-626.
- 24 陆伟明. 老年戊型肝炎的特点[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2007, 16(1):65-68.
- 25 张国顺, 冯福民, 李玉林, 等. 慢性乙型肝炎重叠戊型肝炎病毒感染的研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(12):906-908.
- 26 蒋玉凤, 邹愚, 王明勇, 等. 戊型肝炎与慢性乙型肝炎重叠戊型肝炎病毒感染的临床特征比较[J]. 中国人兽共患病学报, 2007, 23(2):199-201.
- 27 张健, 王兆荃. 戊型肝炎67例临床分析[J]. 实用肝脏学杂志, 2011, 14(1):55-56.
- 28 曹艳雪, 刘劲阳, 吴彬, 等. 甲状腺机能亢进症合并戊型肝炎26例临床分析[J]. 中国综合临床, 2003, 19(2):149.
- 29 唐建萍, 夏莉兰, 沈勇. 血吸虫肝病合并戊型肝炎的临床分析[J]. 肝脏, 2001, 6(4):283.
- 30 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(9):643-647.
- 31 罗铭, 张立伐. 戊型肝炎临床研究进展[J]. 临床荟萃, 2008, 23(17):1287-1288.
- 32 Dalton HR, Keane FE, Bendall R, et al. Treatment of chronic Hepatitis E in a patient with HIV infection[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(7):479-480.
- 33 Niet A, Zaaier HL, Berge I, et al. Chronic hepatitis E after solid organ transplantation[J]. *Neth J Med*, 2012, 70(6):261-266.
- 34 刘立, 陈智勇, 刘春云, 等. 散发性戊型肝炎慢性化病例长程观察[J]. 国际病毒学杂志, 2010, 17(1):5-6.
- 35 谢党恩, 木合白江, 买托合提, 等. 戊型肝炎慢性化趋势及其程度调查研究[J]. 中国实用医药, 2006, 1(1):21-23.
- 36 王晓娟, 王玲, 张辉. 戊型肝炎疫苗研究最新进展[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(6):629-631.

(收稿日期: 2013-03-04)
(本文编辑: 孙荣华)

付宽, 王晓静, 孙凤霞. 戊型病毒性肝炎的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(1): 126-128.