

## · 综述 ·

## 戊型肝炎病毒感染的神经系统并发症研究进展

刘安楠<sup>1,2</sup> 杨松<sup>1</sup> 成军<sup>1</sup>

**【摘要】**戊型肝炎病毒(HEV)感染可导致急、慢性病毒性肝炎和肝功能衰竭,同时与一系列肝外表现相关。神经系统损害是HEV感染最常见的肝外表现之一。近年来,关于戊型肝炎神经系统并发症的病例报道逐渐增多。吉兰-巴雷综合征和神经痛性肌萎缩是戊型肝炎病毒感染相关的主要的神经系统表现。急性戊型肝炎的神经系统并发症发病机制尚未明确。目前研究主要集中在病毒感染引起的免疫应答与病毒的直接作用两方面。本文对戊型肝炎病毒引起的神经系统表现及可能的发病机制进行综述。

**【关键词】**吉兰-巴雷综合征; 肝炎病毒, 戊型; 神经痛性肌萎缩

**Neurological injury in patients with acute hepatitis E** Liu Annan<sup>1,2</sup>, Yang Song<sup>1</sup>, Cheng Jun<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Division 3 of Department of Liver Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China;

<sup>2</sup>Department of Special Medicine, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Yang Song, Email: sdongyangsong@163.com

**【Abstract】** Hepatitis E virus (HEV) infection could cause acute or chronic hepatitis and liver failure and is associated with a number of extrahepatic manifestations. Neurological injuries were one kind of the most common extrahepatic manifestations of HEV infection. In recent years, case reports on hepatitis E neurological complications increased gradually. Guillain-Barre syndrome and neuralgic amyotrophy were the main neurological manifestations associated with acute HEV infection. Pathogenesis of HEV related neurological manifestations were controversial. Current research focuses on immune mediated injury and HEV directly neurotropic injury. Hepatitis E virus associated neurological manifestations and possible pathogenesis were reviewed in this paper.

**【Key words】** Guillain-Barre syndrome; Hepatitis E virus; Neuralgic amyotrophy

在我国,戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)是引起急性肝炎的常见病因之一<sup>[1]</sup>。自2012年起,我国戊型肝炎的发病率超过了甲型肝炎,成为发病率最高的急性病毒性肝炎<sup>[2]</sup>。世界卫生组织认为戊型肝炎是发展中国家重要的公共卫生问题之一<sup>[3]</sup>。HEV感染除引起急性、慢性病毒性肝炎与暴发性肝炎外,还能引起肝脏外损伤,包括神经系统、血液系统以及肾脏等损伤。近年来,关于戊型肝炎神经系统并发症的病例报道逐渐增多,日益受到关注。本文对HEV感染相关的神经系统损害的临床表现及可能致病机制的进展综述如下。

#### 一、HEV常见神经系统损害的临床表现

神经系统损害是HEV感染最常见的肝外表现之一。最早的病例报告见于2000年,为一例患吉兰-巴雷综合征

(Guillain-Barre syndrome, GBS)的印度患者<sup>[4]</sup>。目前,全球报告HEV相关的神经系统损伤约100例,全部病例均为散发病例,大多数患者未经特殊治疗而获得痊愈。如Kamar等<sup>[5]</sup>报告的7例患者中,神经系统损害完全恢复3例,功能改善3例,仅有1例患者无明显改善。

HEV感染相关的主要神经系统损伤包括GBS与神经痛性肌萎缩等,其中以GBS最常见。Woolson等<sup>[6]</sup>报道106例急性戊型肝炎患者中,8例(7.5%)患者出现神经系统损害,包括神经痛性肌萎缩、GBS、周围神经病变、神经肌病、小纤维神经病变和前庭神经炎等。Kamar等<sup>[5]</sup>分析了英国及法国的126例急性、慢性戊型肝炎住院患者,有7例出现神经系统并发症(5.5%),其中炎性多发性神经根病3例,GBS、神经痛性肌萎缩、脑炎和共济失调各1例。有关其他神经系统损害的报道还包括重症肌无力等<sup>[7]</sup>。罗春香等<sup>[8]</sup>回顾性分析了306例戊型肝炎患者的肝外表现,伴神经系统异常者4例(1.3%),2例患者为持续角弓反张及巴彬斯基征阳性,1例为阵发性颈肌痉挛及脑膜刺激征阳性,1例患者感觉障碍;以上4例患者均有脑电图异常。另就Woolson等<sup>[6]</sup>报道,戊型肝炎患者中出现神经系统并发症的患者胆

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.01.001

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(No. 2015-3-108);北京市医院管理局扬帆计划项目(肝炎专业)(No. ZYLX201402);登峰计划项目(肝病专业)(No. DFL20151701)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心肝病三科<sup>1</sup>;100730 北京,北京医院特需医疗部<sup>2</sup>

通信作者:杨松, Email: sdongyangsong@163.com

红素水平往往升高不明显,丙氨酸氨基转移酶(ALT)中位数为471 U/L,多数患者黄疸不明显,而是以神经系统症状为主;与之相比,无神经系统损伤的戊型肝炎患者中位年龄为64岁,ALT中位数为1 135 IU/L,黄疸症状明显。因此,如果患者有不明原因的转氨酶升高并出现神经系统损害,应考虑HEV感染的可能。

1. 吉兰-巴雷综合征: GBS是以周围神经和神经根的脱髓鞘病变和小血管炎性细胞浸润为病理特点的自身免疫性周围神经病。表现为急性对称性弛缓性肢体瘫痪,是一种感染后免疫介导的多神经根神经病。HEV相关GBS患者多为中年男性,GBS症状通常出现于肝炎症状(如黄疸、恶心、呕吐)发作后2~3周。症状从轻至中度的肌肉无力到数日内需要卧床均可能出现。部分患者因呼吸功能衰竭需使用机械通气约1周。大多数患者预后良好<sup>[9]</sup>,部分患者恢复需要数月甚至1年。

荷兰一项201例GBS患者与健康对照者的病例对照研究发现,5%的GBS患者血清抗-HEV IgM阳性,提示近期或现症HEV感染,此比例较对照人群高10倍<sup>[9]</sup>。目前文献报道中所有HEV相关GBS无黄疸出现,大多数伴有轻度的转氨酶增高,但有少数病例肝功能化验正常。综合各病例对照研究提示,在世界范围内HEV是GBS的诱发因素。但大多数研究的局限性为并未排除混合感染和其他感染。

法国的一项观察性研究中,6例患者(平均年龄53岁,男女各3例)出现与HEV感染相关的暂时疼痛性非对称神经病变<sup>[10]</sup>。6例患者中有4例在出现神经系统症状时血清中检测到HEV RNA,均为基因3型。现有研究表明,基因3型HEV是导致GBS最常见的HEV基因型。但Geurtsvankessel等<sup>[11]</sup>在孟加拉国调查100例GBS患者,其中1例患者中检出基因1型HEV。因此,不同基因型HEV在神经系统并发症中的致病机制尚需进一步研究。

2. 神经痛性肌萎缩: 神经痛性肌萎缩(neuralgic amyotrophy)又称Parsonage-Turner综合征、麻痹性臂丛神经炎。主要表现以肩胛带肌为主的疼痛、无力和肌萎缩。神经痛性肌萎缩多累及臂丛神经,其他外周神经受累也有相关报道。既往研究报道,一般人群中神经痛性肌萎缩发病率为2~3/10万人/年;但近期数据显示,神经痛性肌萎缩在基层医疗体系中发病率高达0.1%,是以往报道发病率的30~50倍<sup>[12]</sup>。目前所有与HEV相关的神经痛性肌萎缩病例报告均为基因3型HEV感染。

Dartevel等<sup>[13]</sup>分析了26例HEV相关的神经痛性肌萎缩患者,平均年龄44岁,以男性为主(88%),81%患者双侧受累,臂丛神经外其他外周神经受累者占23%,80%患者有明显的ALT升高。另一项关于神经痛性肌萎缩的队列研究<sup>[14]</sup>共纳入38例荷兰籍与28例英国籍神经痛性肌萎缩患者,其中47例患者进行了HEV病原学检测,其中5例(10.6%)患者有近

期HEV感染血清学证据,4例患者在出现症状15 d内发现伴HEV病毒血症,其中3位患者肝功能异常。该研究中约2/3患者脑脊液正常,少部分患者脑脊液蛋白水平增高。

3. 其他神经系统表现: HEV相关的脑炎和脑膜炎,多发生在免疫抑制和慢性HEV感染者,近50%患者血清和脑脊液均可检出HEV RNA<sup>[15]</sup>。有2例报道严重的HEV相关肌炎,2例患者均出现肢体束带状无力及明显的血清肌酸激酶水平升高<sup>[6,16]</sup>。另外有3例HEV感染相关的特发性面瘫和1例前庭神经炎的报道<sup>[6,17-18]</sup>。但这些研究报道病例数较少,仅提示在HEV感染者中出现相关的神经系统受累表现,HEV感染与患者神经系统表现的相关性有待进一步证实。

## 二、戊型肝炎相关神经系统表现的发病机制研究进展

HEV与多种神经系统疾病变相关,但具体发病机制尚未完全明确,多数研究认为戊型肝炎相关神经系统表现为HEV激活机体免疫后的免疫介导损伤;但有部分研究提示HEV有直接侵犯神经细胞并损伤神经系统的作用。

1. 免疫介导损伤: HEV感染可能通过诱发自身免疫引起肝脏和肝外组织的损伤<sup>[23]</sup>。Pischke等<sup>[24]</sup>对比分析了208例自身免疫性肝炎患者与537例健康对照个体,结果表明自身免疫性肝炎患者中抗-HEV阳性率显著高于健康对照组,且在这些抗-HEV阳性的自身免疫性肝炎患者中均检测到HEV特异增殖性T细胞应答,提示HEV感染与自身免疫反应可能相关。同样,Woolson等<sup>[6]</sup>对65例戊型肝炎患者进行血清蛋白电泳检测,结果表明,26%(17/65)患者中存在单克隆丙种球蛋白病,这一比例显著高于一般人群,表明HEV感染能促进单克隆免疫球蛋白的产生。因此,有研究推测戊型肝炎相关的GBS与神经痛性肌萎缩均为HEV相关神经免疫介导的疾病谱中不同部位的表现<sup>[14]</sup>。在戊型肝炎合并肝外疾病的患者中,还能够检测到一些组织特异性抗体,提示HEV抗原与机体一些组织蛋白可能有交叉免疫应答<sup>[24]</sup>。Cronin等<sup>[25]</sup>报道在戊型肝炎合并GBS患者体内能检测到抗神经节苷脂抗体;神经痛性肌萎缩同样作为一种免疫介导的疾病,有研究提示循环系统中HEV起到抗原驱动作用<sup>[26-27]</sup>。此外,戊型肝炎并发重症肌无力患者肌肉特异性酪氨酸激酶抗体阳性<sup>[7]</sup>。另外,免疫抑制剂通常能治疗或缓解一些与HEV感染相关的神经系统并发症,也从侧面验证了免疫介导损伤在HEV相关神经系统并发症的致病作用。

2. 病毒直接损伤: 近年来,HEV肝外感染引起广泛临床关注。HEV除感染肝细胞外,可能还感染其他组织细胞。在猪和家兔动物模型中,可以在肝外组织中检测到正链HEV RNA,提示这些组织中均有病毒分布;而在淋巴结、胃肠道、脾、肾以及肺组织器官同时检测到了正链和负链RNA,由于负链RNA是HEV复制的中间产物,从而证实HEV可在这些肝外组织器官内进行复制<sup>[20-21]</sup>。目前对于HEV的嗜神经性尚存在争议,但越来越多的证据提示,

HEV对中枢神经系统有直接损伤。Despierrez等<sup>[22]</sup>报道部分出现神经系统损害的患者脑脊液中能检测到HEV RNA<sup>[5]</sup>。Kamar等<sup>[19]</sup>在一例慢性戊型肝炎合并神经系统症状患者的脑脊液中检测到了基因3型HEV RNA,经核酸序列测定和对比发现该患者脑脊液中HEV与血液中HEV准种不同,推测在HEV持续感染过程中可能出现嗜神经性变异株。就变异的可能来源,一方面推测可能是能够感染神经组织的HEV准种在感染过程中被筛选;另一方面可能是病毒获得了宿主RNA序列从而导致其可以感染多种类型细胞,由于部分患者体内HEV可分离到患者基因组序列的插入突变<sup>[19]</sup>。上述HEV序列突变是在免疫功能低下的慢性HEV感染者体内发现,在免疫系统功能正常的患者中上述机制与HEV相关的神经系统疾病的相关性仍有争论。另外,HEV相关神经系统损伤具有一定的基因型特异性,迄今为止几乎所有关于HEV神经系统并发症的病例报告均为基因3型HEV感染。

### 三、小结和展望

HEV感染除引起肝损伤外,还可能引起机体其他器官的病变,而神经系统是常见受累器官之一。神经系统病变的临床表现通常出现在肝炎之后,常见表现为GBS与神经痛性肌萎缩。HEV引起神经系统损伤的分子机制尚未明确,已发现HEV能够感染肝脏外的其他组织细胞,可能会因此产生直接损害,但HEV感染诱导的免疫应答被认为可能是神经系统损伤的主要原因。建议在临床工作中,对合并肝炎和神经系统症状的患者应进行HEV相关检测。就HEV相关神经系统损伤的问题,需进一步扩大样本量以明确HEV感染者合并神经系统损伤的类型与发病率;进一步探讨机体免疫及病毒本身引起神经系统损伤的发病机制,从而提高HEV所致疾病的诊断和治疗水平。

### 参 考 文 献

- [1] Debing Y, Neyts J. Antiviral strategies for hepatitis E virus[J]. *Antiviral Res*,2014,102(2):106-118.
- [2] 包叶江,高孟,姜立民,等.中国2004-2013年戊型肝炎的流行病学特征分析[J].*国际流行病学传染病学杂志*,2016,43(1):35-38.
- [3] Song YJ, Park WJ, Park BJ, et al. Hepatitis E virus infections in humans and animals[J]. *Clin Exp Vaccine Res*,2014,3(1):29-36.
- [4] Sood A, Midha V, Sood N. Guillain-Barre syndrome with acute hepatitis E[J]. *Am J Gastroenterol*,2000,95(12):3667-3668.
- [5] Kamar N, Bendall RP, Peron JM, et al. Hepatitis E virus and neurologic disorders[J]. *Emerg Infect Dis*,2011,17(2):173-179.
- [6] Woolson KL, Forbes A, Vine L, et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2014,40(11-12):1282-1291.
- [7] Belbezier A, Deroux A, Sarrot-Reynauld F, et al. Myasthenia gravis associated with acute hepatitis E infection in immunocompetent woman[J]. *Emerg Infect Dis*,2014,20(5):908-910.
- [8] 罗春香,张永红,刘凤娥.戊型肝炎肝外表现的临床研究[J].*中国综合临床*,2002,18(7):620-621.
- [9] van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, et al. Guillain-Barre syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection[J]. *Neurology*,2014,82(6):491-497.
- [10] Perrin HB, Cintas P, Abravanel F, et al. Neurologic disorders in immunocompetent patients with autochthonous acute hepatitis E[J]. *Emerg Infect Dis*,2015,21(11):1928-1934.
- [11] Geurtsvankessel CH, Islam Z, Mohammad QD, et al. Hepatitis E and Guillain-Barre syndrome[J]. *Clin Infect Dis*,2013,57(9):1369-1370.
- [12] van Alfen N, van Eijk JJ, Ennik T, et al. Incidence of neuralgic amyotrophy (Parsonage Turner syndrome) in a primary care setting- a prospective cohort study[J]. *PLoS One*,2015,10(5):e0128361.
- [13] Dartevell A, Colombe B, Bosseray A, et al. Hepatitis E and neuralgic amyotrophy: Five cases and review of literature [J]. *J Clin Virol*,2015,69(2):156-164.
- [14] Van Eijk JJ, Madden RG, van der Eijk AA, et al. Neuralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection [J]. *Neurology*,2014,82(4):498-503.
- [15] Kamar N, Marion O, Abravanel F, et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus[J]. *Liver Int*,2016,36(4):467-472.
- [16] Del Bello A, Arne-Bes MC, Lavayssiere L, et al. Hepatitis E virus-induced severe myositis [J]. *J Hepatol*,2012,57(5):1152-1153.
- [17] Jha AK, Nijhawan S, Nepalia S, et al. Association of Bell's palsy with hepatitis E virus infection: a rare entity[J]. *J Clin Exp Hepatol*,2012,2(1):88-90.
- [18] Yazaki Y, Sugawara K, Honda M, et al. Characteristics of 20 patients with autochthonous acute hepatitis E in Hokkaido, Japan: first report of bilateral facial palsy following the infection with genotype 4 hepatitis E virus[J]. *Tohoku J Exp Med*,2015,236(4):263-271.
- [19] Kamar N, Izopet J, Cintas P, et al. Hepatitis E virus-induced neurological symptoms in a kidney-transplant patient with chronic hepatitis[J]. *Am J Transplant*,2010,10(5):1321-1324.
- [20] Han J, Lei Y, Liu L, et al. SPF rabbits infected with rabbit hepatitis E virus isolate experimentally showing the chronicity of hepatitis[J]. *PLoS One*,2014,9(6):e99861.
- [21] Williams TP, Kasorndorkbua C, Halbur PG, et al. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model[J]. *J Clin Microbiol*,2001,39(9):3040-3046.
- [22] Despierrez LA, Kaphan E, Attarian S, et al. Neurologic disorders and hepatitis E, France, 2010 [J]. *Emerg Infect Dis*,2011,17(8):1510-1512.
- [23] Wedemeyer H, Rybczynska J, Pischke S, et al. Immunopathogenesis of hepatitis E virus infection [J]. *Semin Liver Dis*,2013,33(1):71-78.
- [24] Pischke S, Gisa A, Suneetha PV, et al. Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis [J]. *PLoS One*,2014,9(1):e85330.
- [25] Cronin S, McNicholas R, Kavanagh E, et al. Anti-glycolipid GM2-positive Guillain-Barre syndrome due to hepatitis E infection[J]. *Ir J Med Sci*,2011,180(1):255-257.
- [26] Kusunoki S, Kaida K. Antibodies against ganglioside complexes in Guillain-Barre syndrome and related disorders[J]. *J Neurochem*,2011,116(5):828-832.
- [27] Loly JP, Rikir E, Seivert M, et al. Guillain-Barre syndrome following hepatitis E[J]. *World J Gastroenterol*,2009,15(13):1645-1647.

(收稿日期: 2016-09-16)

刘安楠,杨松,成军.戊型肝炎病毒感染的神经系统并发症研究进展[J/CD].*中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2017,11(1):1-3.