

戊型肝炎研究进展

赵一鸣¹ 刘秀红² 李伟华² 刘晓霓² 李宁²

【摘要】全球每年约2 000万人感染戊型肝炎病毒(HEV),虽然戊型肝炎病死率在一般人群中低于1%,但HEV感染妊娠患者的病死率可高达30%。此外,免疫功能低下人群(器官移植、放化疗和HIV感染等)HEV感染所导致的慢性戊型肝炎给临床治疗带来新的问题和挑战。过去仅有戊型肝炎病例输入的发达国家,近年来亦频繁出现本土散发病例,HEV感染已成为全球重要的公共卫生问题。本文关注近两年来的研究数据,回顾HEV生物学、流行病学特征、肝外表现、治疗及诊断的最新进展,阐明戊型肝炎的研究方向是在与人类生活密切接触的偶蹄类动物中寻找新orthohepevirus基因型;更好地了解准包膜HEV(eHEV)包膜起源和结构以及参与eHEV释放和重返细胞宿主因素/途径,有助于靶向治疗性干预。

【关键词】肝炎,戊型;准包膜;基因型;进展

Recent advances on hepatitis E Zhao Yiming¹, Liu Xiuhong², Li Weihua², Liu Xiaoni², Li Ning². ¹Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China; ²Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Hepatology, Beijing Precision Medicine and Transformation Engineering Technology Research Center of Hepatitis and Liver Cancer, 100069 Beijing, China
Corresponding author: Liu Xiuhong, Email: popularshow@163.com

【Abstract】 There are about 20 million people infected with hepatitis E virus (HEV) in the world every year. Although the mortality rate of hepatitis E is less than 1% in the general population, the mortality rate of pregnant women with hepatitis E can be as high as 30%. In addition, chronic hepatitis E caused by HEV infection in immunocompromised population (organ transplantation, radiotherapy and chemotherapy, HIV, etc.) brings new problems and challenges to clinical treatment. In the past, only developed countries with imported cases, frequent sporadic cases of local infections in recent years, HEV infection has become an important global public health problem. This paper reviews the data of the last two years and reported the new progress of HEV biology epidemiology, the extrahepatic manifestations, diagnosis and treatment. This article suggests that the direction of hepatitis E research is to search for new orthohepevirus genotypes in the genes of the hoofed animals closely related to human life. For targeted therapies, it is necessary to understand the origin and structure of the quasi enveloped hepatitis E virus (quasi-enveloped HEV, eHEV) and to participate in eHEV release and return to host cytokine and pathway.

【Key words】 Hepatitis E; Quasi envelope; Genotype; Progress

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报道,约1/3世界人口暴露于戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)^[1],每年约有2 000万人发生HEV感染,其中约330万为急性肝炎病例,与HEV感染有关的死亡病例有56 000例^[2]。有些地区其发病人数已超过甲型肝炎,成为急性病毒性肝炎

(hepatitis E, HE)最常见的病因之一^[3],尤其是妊娠患者更易于暴发急性肝炎^[4];以往急性戊型肝炎暴发流行常见于卫生条件落后的发展中国家,而曾经仅有输入HEV感染病例的发达国家,近年来也频繁出现本土散发病例;并且器官移植、放化疗和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染等免疫功能低下人群HEV感染所导致的慢性戊型肝炎给临床治疗带来新的问题和挑战,人们逐渐认识到HEV已成为急需解决的全球性公共卫生问题。

一、HEV的生物学特征和分子病毒学

随着宏基因组学和新一代测序的发展,发现新病原和传播途径的过程和时间大大简化和缩短。随着序列信息积累和新基因型的发现,2009年按国际病毒分类委员会

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.03.003

基金项目:北京市属医学科研所公益发展改革试点项目(No.京医研2016-2);北京市肝病研究所内课题(No.2018-3-4);首都临床特色应用研究与成果推广项目(No.Z151100004015081)

作者单位:100730 北京,北京协和医院基本外科¹;100069 北京,首都医科大学附属北京佑安医院/北京市肝病研究所/北京市肝炎与肝癌精准医疗及转化工程技术研究中心²

通信作者:刘秀红, Email: popularshow@163.com

(International Committee on Taxonomy of Virus, ICTV) 原本归为Caliciviridae家族的HEV, 据2015年分类法被重新归为新创建的家族肝炎病毒科, HEV包括两个属, 即orthohepevirus和piscihepevirus^[5]。前者包括所有哺乳动物和鸟类戊型肝炎病毒变种, 后者仅包括高度差异割喉鲑鱼病毒。进一步orthohepevirus属细分为A~D共4种。

(一) 基因型

目前orthohepevirus A种病毒共识别出8个基因型(HEV-1~HEV-8型), 分别具有不同的贮备库、分布和易感人群。

1. 贮备库: 目前研究发现HEV-1和HEV-2只存在于人类中; HEV-3型存在于人类、猪、兔、鹿和猫鼬中; HEV-4型存在于人与猪中, 在野猪中可见HEV-5型和HEV-6型, 最近在单峰和双峰骆驼中发现了HEV-7型和HEV-8型, 并且, 研究发现感染骆驼的HEV-7也能导致肝移植患者引发慢性戊型肝炎^[6], 新发现的基因型HEV-7对人类健康有重要意义, 所以靶向研究与人类生活密切接触的偶蹄类动物基因来寻找新orthohepevirus基因型是未来研究的方向。

2. 分布: HEV-1多分布于亚洲, HEV-2则分布在非洲和墨西哥, HEV-7在中东分布, 而HEV-3和HEV-4则呈现世界性分布^[7]。

3. 易感人群: 免疫抑制性个体的慢性戊型肝炎病毒感染似乎仅限于HEV-3感染; 怀孕期间超高病死率则是HEV-1和HEV-2感染的一个显著特征。

(二) 开放阅读框(open reading frames, ORFs)

序列分析表明HEV是一个7.2 kb的单链阳性RNA基因组, 有帽和多聚腺苷化尾结构。3个部分重叠的ORFs依次位于有结构蛋白随后的编码非结构蛋白(non-structural proteins, NSPs)序列上。病毒RNA解旋酶和聚合酶负责病毒基因组复制, 病毒亚基因组RNA翻译ORF2和ORF3蛋白, ORF2部分和ORF3重叠编码多功能的磷酸化蛋白, 可调节细胞信号转导和相关粒子分泌^[8]。有研究表明通过抑制细胞周期蛋白cyclin D1及cyclin E1表达从而抑制人肝细胞CCL13细胞的增殖, 由此推断HEV可通过阻滞细胞周期于G0/G1期, 促进其自身复制, 从而达到在宿主体内长期存活的目的, 这种功能可能是由ORF3蛋白实现^[9]。

最近, 在HEV-1型中鉴定出来1种158个氨基酸的新型ORF4。ORF4以帽-独立方式, 并由HEV基因组2701和2787 NT间一个假定的IRES样元件驱动表达, ORF4通过与多个蛋白(解旋酶、RdRp和X)和宿主因子, 如真核生物的延伸因子1亚型 α -1(eukaryotic elongation factor 1 isoform-1, EF1- α -1)和 β -微管蛋白(β -tubulin)相互作用并参与HEV复制^[10]。

二、流行病学

1. 传染源: HEV引起的人类疾病在全球分布有其“双面

性”。在HEV感染高发区, 通常与人类粪便污染水源有关, 是人人传播; 而在低流行区的发达国家, 主要是食源性人畜共患病。过去研究认为未煮熟的猪肉制品是主要传染源, 近来研究发现除猪肉外, 通过食用野生动物(鹿、骆驼)肉或奶也能传染HEV, 且有研究报道: 德国兔子、荷兰和意大利宠物兔、意大利山羊和英国狗等易感染HEV, 就连屠宰场的运输用卡车也在HEV传播上起到推波助澜作用。近来, 中国云南省大理家畜混合养殖的研究^[11]表明, 在37%头奶牛(52/140)的粪便中检测出了HEV RNA阳性, 在牛奶中也可检测出高载量HEV RNA, 并且证实未处理的牛奶仍能将所含的HEV RNA传播给恒河猴。而短时间煮沸, 即使无巴氏杀菌, 也有可能导致HEV完全失活。系统发育分析表明, 牛血清中所有HEV分离株均属于基因型4型和4h亚型, 开辟了探索HEV感染传播途径的新局面^[12]。另一项国内横断面调查发现, 在直接接触生鲜海产品的加工工人的血清中, 抗-HEV IgG阳性发生率高, 说明直接接触受污染的食物和水有HEV感染的风险^[13]。

2. 准包膜HEV在细胞进入和传播中的作用: 准包膜戊型肝炎病毒(quasi-enveloped HEV, eHEV)是指在膜相关病毒颗粒表面检测不到病毒蛋白和有高滴度的抗血清中和抗体。无包膜HEV感染对水溶性的硫酸乙酰肝素竞争敏感, 而eHEV对其不敏感^[14]。通过延迟绑定动力学证明, 因缺乏特异性的病毒与细胞相互作用, eHEV附着效率要比非包膜病毒细胞差, 此结果与体外观察结果相一致^[15], 血清或细胞培养来源的eHEV较由移植人肝细胞uPA SCID小鼠粪便排出的无包膜病毒感染性要小^[16]。在血循环中发现HEV包膜形式, 从根本上改变了以往对病毒感染及发病机制观念。鉴于缺乏HEV治疗具体方法, 更好地了解HEV感染包膜作用, 如eHEV包膜起源和结构以及参与eHEV释放和重返细胞宿主因素/途径, 将有助于靶向治疗的发展。随着细胞培养系统的改进和新近开发的人源化嵌合小鼠模型的建立, 预计会对HEV感染包膜作用有更多的新认识^[17]。

3. 易感人群: 免疫受损人群被认为有HEV感染风险, 如HIV和器官移植患者。但有研究观察到HIV人群HEV阳性率较一般人群并未升高^[18], 还有研究认为HIV感染者的危险因素, 不是获得HEV感染, 而是HEV感染发展成为慢性戊型肝炎。实体器官移植(solid organ transplant, SOT)受者通常存在免疫功能抑制, 除粪-口途径传播HEV外, 还可通过血液制品和移植器官受到感染^[19], 接受SOT患者由输血介导HEV感染并发展成为慢性戊型肝炎是目前出现的新问题。

三、肝外表现

近年来有大量HEV感染的肝外表现报道, 尽管多为病例报告或小样本病例研究, 但也反映出人们对HEV感染肝外表现的认知增强。急性胰腺炎、外周神经受累神

经系统疾病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 缺乏症引起的溶血性贫血、血小板减少、肾小球肾炎和混合型冷球蛋白血症是最常见的肝外表现。肝外表现的机制可以用直接机制解释为肝外组织/器官的HEV复制和局部组织炎症损伤, 如在人胎盘和神经源性组织中发现的HEV复制可证实此点; 间接机制有交叉免疫反应、免疫复合物产生和继发性细菌感染, 如神经感染很可能由交叉免疫反应引起, 肾脏损伤通常与病毒抗原和抗体所形成的免疫复合物沉积有关。更多HEV肝外表现报道将对其免疫发病机制的研究和治疗方案的确立理论基础, 如研究报道有暴发性病毒性肝炎基础的急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 病死率取决于肝炎而非胰腺炎的严重程度, 这对确定戊型肝炎的治疗方案大有帮助^[20]。

四、治疗

尽管健康个体在急性HEV感染后表现为临床上的沉默或良性自我限制, 使得绝大多数患者无特异性症状, 无需进行治疗干预。但对于有潜在肝病基础的HEV感染者来说仍存在着发生慢加急性肝功能衰竭的风险。清除HEV是治疗戊型肝炎的有效手段, 因免疫抑制剂的使用给治疗戊型肝炎带来困难, 故建议尽量少用免疫抑制剂, 而是应用聚乙二醇化干扰素与利巴韦林 (ribavirin, RBV) 或巴威林联合治疗。目前尚无专业学会明确批准的治疗戊型肝炎指南方案, 人们应根据患者具体病情具体分析酌情处理。

(一) 治疗药物

1. RBV: 目前RBV是唯一不在药物说明书应用范围内而被用于治疗HEV的药物, 其能有效治疗慢性HEV感染, 减轻患者急性肝功能衰竭症状。广谱抗病毒药物RBV可导致病毒基因突变率增加, 能导致一个被称为致死突变的病毒种群灭绝^[21]。因超出灭绝阈值的突变率会导致病毒遗传信息传递给下一代的效率急剧下降, 有时被称为错误灾难能。另有研究表明, RBV能增加病毒的异质性, 扩增的异质性病毒种群有利于选择出复制适应性强的突变病毒, 而导致治疗失败, 停止RBV治疗后可逆转这种诱导突变^[22]。因此, RBV治疗慢性HEV感染可导致两种截然不同的结果, 即病毒灭绝或筛选出复制能力强的病毒。

2. 索非布韦: 已证明索非布韦可抑制病毒复制, 与RBV联合治疗能增加抗病毒作用^[23]。然而, 目前尚无关于其潜在影响HEV复制的体内研究数据。

3. 干扰素 α : 尽管是在样本量少的患者群中进行的干扰素 α 替代RBV治疗的研究, 研究表明其疗效有限, 且有较高的不良反应发生率。但是体外数据仍建议要慎重考虑是否要使用干扰素治疗HEV感染。

4. 反义肽共轭吗啉低聚物 (peptide conjugated morpholino oligomers, PPMOs)。PPMOs是一种新型抗HEV化合物, PPMO HP1能靶向作用于HEV-1型sar 55种的

5'-UTR, 5'-UTR在感染人类的HEV不同基因型中高度保守, 体外抗HEV药效研究表明PPMO HP1能横跨多个基因型, 是特异性HEV抑制剂^[24]。

(二) 患者治疗

1. 暴发性肝炎 (fulminant hepatitis, FH): HEV感染相关FH罕见, 干扰素和利巴韦林是治疗FH的最佳方法, 专家建议只能在有经验的医疗中心治疗HEV暴发型患者。暴发性肝功能衰竭 (fulminant hepatic failure, FHF) 和HEV基因型关系的研究表明, 宿主因素与病毒基因型 (基因3型) 和变异体相比, 是影响FH进展的重要因素^[25]。

2. 实体器官移植 (solid organ transplantation, SOT): SOT患者在接受RBV治疗的第1周内病毒浓度下降, 是独立于持续病毒学应答 (sustained virological response, SVR) 的一个预测因素, 在治疗第7天或2个月未观察到RBV水平与病毒学应答或SVR相关。治疗前, 接受雷帕霉素免疫抑制剂的患者HEV RNA载量显著高于钙调磷酸酶抑制剂患者, 霉酚酸的使用并未对RBV的疗效产生影响, 提示可用利巴韦林的早期病毒学应答来确定HEV感染治疗最佳时间^[26]。24例感染HEV 3型SOT受体患者的临床资料分析表明剂量足够高的抗病毒药物治疗能有效抑制肝脏HEV的复制, 但不能有效抑制胃肠道HEV的复制, 提示HEV复制的主要场所来自肠道, 肠道内RBV浓度变化能预示疗效, 在粪便中有持续性HEV脱落表明仍有HEV复制, 治疗3个月后粪便HEV仍阳性的患者还需要继续治疗^[27]。

五、诊断

到目前为止, 用多重聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 可成功同时检测肝炎病毒载量和基因分型, 一步多重qPCR检测可用于病毒性肝炎的早期诊断^[28]。此外, 支持用商业化抗HEV IgM和IgG试剂盒检测临床标本和用PCR方法检测来自疾病控制和预防中心的血清和粪便样本中的HEV RNA。国内抗HEV-IgM酶联免疫 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 体外诊断试剂盒 (万泰试剂盒) 与其他方法相比有更高的血清阳性检出率, 适合在实验室日常检测工作和受检人群中应用, 对提高实验室检测的准确度和检测质量起到了积极作用, 但在鸡群中HEV的流行病学调查研究表明其检测灵敏度不高, 需研制更灵敏的检测试剂。为提高诊断水平, 现将相关研究报道总结如下:

1. 动物模型: 与猪相比, 兔子是研究HEV感染的更好动物模型, 因兔子繁殖过程与HEV感染者相似, 且可模拟出与人类妊娠相关的高病死率, 甚至兔子还可作为具有HEV-3型慢性感染的肝外表现模型^[29]。雪貂也是一种潜在的有趣物种, 因其支持持续HEV感染, 雪貂是否容易受到其他人畜共患传染病的感染尚待进一步观察^[30]; 蒙古沙鼠能成功感染猪HEV^[31]。

2. 细胞系: 在最近1项HEV增殖方面的研究报道, 人肝癌细胞株(Huh7、Huh7.5和HepG2/C3A)的HEV基因1型的复制效率受先天免疫反应的影响^[32]。在HEV病毒复制细胞培养系统中, 有研究利用改变病毒脂质从而进入细胞的机制来区分病毒是来自于粪便还是血清^[33]。

六、疫苗

重组戊型肝炎疫苗HEV 239型疫苗(益可宁, Hecolin)在全球首发, 已在中国获准用于免疫16岁及以上成年人。疫苗抗原包含HEV基因1型pORF2 368~606位氨基酸, 在大肠埃希菌中表达。通过与生物物理、生化和免疫组织化学联合的方法来控制疫苗质量, 此疫苗于成人中的耐受性良好。在3期临床试验和长期随访中证明HEV 239型疫苗对有症状和无症状感染均有良好的疗效。尽管目前有关于Hecolin 4~5年安全高效的数据, 但尚无儿童(< 16岁)、老年人(> 65岁)、妊娠患者和有肝疾病基础或免疫抑制群体的相关临床数据, 而这群人面临着HEV感染更大威胁, 迫切需要研发针对这一人群的疫苗^[34]。在动物中应用HEV疫苗将有助于抑制从动物到人类HEV的传播。

总之, 目前美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)尚未批准任何诊断试剂用于HEV血清学检测。故迫切需要: ①规范化诊断试验, 找到较高敏感性和特异性的有效商品化试剂盒, 从而改善HEV诊断现状; ②加强筛查。因戊型肝炎已是全球急性肝炎的常见病因, 应加强对急性肝功能损伤评估人员、高病死率的戊型肝炎孕妇、慢性戊型肝炎免疫抑制患者、慢性肝病患者、高HEV血清阳性率的献血人群, 进行HEV的一线筛查, 从而避免近期出现的戊型肝炎所致肝炎急性病例而被误诊为药物性肝炎的现象。

虽然中国研发的全球首个重组戊型肝炎疫苗是迄今唯一使用大肠埃希菌表达系统研制的病毒疫苗, 其成功研制扭转了国际医药界中“原核系统不能用于病毒疫苗研制”的传统认识, 并为控制HEV感染的流行提供了有效措施, 但是, 在疫苗质量控制和评价方面还需要完善, 目前仍缺乏国家级疫苗效力等标准品。选择合适的实验动物对研制戊肝疫苗效力标准品、抗原标准品和提高疫苗的质量一致性均有所助益。

参 考 文 献

- [1] Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: discovery, global impact, control and cure[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(31): 7030-7045.
- [2] WHO. Hepatitis E fact sheet[EB/OL]. 2017. <http://www.who.int/media/entre/factsheets/fs280/en>.
- [3] Ren X, Wu P, Wang LP, et al. Changing epidemiology of hepatitis A and hepatitis E viruses in China, 1990-2014[J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(2): 276-277.
- [4] Jin H, Zhao Y, Zhang X, et al. Case-fatality risk of pregnant women with acute viral hepatitis type E: A systematic review and meta-analysis[J]. *Epidemiol Infect*, 2016, 144(10): 2098-2106.
- [5] ICTV. Virus Taxonomy: 2015 release[EB/OL]. 2017. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>.
- [6] Sridhar S, Teng JLL, Chiu TH, et al. Hepatitis E virus genotypes and evolution: emergence of camel hepatitis E variants[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 869.
- [7] Rasche A, Saqib M, Liljander AM, et al. Hepatitis E virus infection in dromedaries, North and East Africa, United Arab Emirates, and Pakistan, 1983-2015[J]. *Emerg Infect Dis*, 2016, 22(7): 1249-1252.
- [8] Debing Y, Moradpour D, Neyts J, et al. Update on hepatitis E virology: implications for clinical practice[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(1): 200-212.
- [9] Hartl J, Otto B, Madden RG, et al. Hepatitis E seroprevalence in Europe: a meta-analysis[J]. *Viruses*, 2016, 8(8): 211.
- [10] Nair VP, Anang S, Subramani C, et al. Endoplasmic reticulum stress induced synthesis of a novel viral factor mediate sufficient replication of genotype-1 hepatitis E virus[J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(4): e1005521.
- [11] Huang F, Li Y, Yu W, et al. Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis[J]. *Hepatology*, 2016, 64(2): 350-359.
- [12] Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Transmission of hepatitis E virus in developing countries[J]. *Viruses*, 2016, 8(9): 253.
- [13] Cui W, Sun Y, Xu A, et al. Hepatitis E seroprevalence and related risk factors among seafood processing workers: A cross-sectional survey in Shandong Province, China[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 49: 62-66.
- [14] Yin X, Ambardekar C, Lu Y, et al. Distinct entry mechanisms for non-enveloped and quasi-envelop hepatitis E virus[J]. *J Virol*, 2016, 90(8): 4232-4242.
- [15] Allweiss L, Gass S, Giersch K, et al. Human liver chimeric mice as a new model of chronic hepatitis E virus infection and preclinical drug evaluation[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(5): 1033-1040.
- [16] Van de Garde, Pas SD, van der Net, et al. Hepatitis E virus (HEV) genotype 3 infection of human liver chimeric mice as a model for chronic HEV infection[J]. *J Virol*, 2016, 90(9): 4394-4401.
- [17] Yin X, Li XL, Feng ZD. Role of envelopment in the HEV life cycle[J]. *Viruses*, 2016, 8(8): E229.
- [18] Pischke S, Schwarze-Zander C, Bremer B, et al. Hepatitis E virus seroprevalence rate in HIV-infected patients in Germany: a comparison of two commercial assays[J]. *Intervirology*, 2015, 58(8): 283-287.
- [19] O'Marion F, Abravanel S, Lhomme, et al. Hepatitis E in transplantation[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2016, 18(3): 1-8.
- [20] Haffar S, Bazerbachi F, Garg S, et al. Frequency and prognosis of acute pancreatitis associated with acute hepatitis E: A systematic review[J]. *Pancreatol*, 2015, 15(4): 321-326.
- [21] Tejero H, Montero F, Nuno JC. Theories of lethal mutagenesis: from error catastrophe to lethal defection[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2016, 392: 161-179.
- [22] Todt D, Gisa A, Radonic A, et al. In vivo evidence for ribavirin-induced mutagenesis of the hepatitis E virus genome[J]. *Gut*, 2016, 65(10): 1733-1743.
- [23] Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, et al. Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in a cell culture system[J]. *Antiviral Res*, 2017, 142: 1-8.

- E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1):82-85.
- [24] Nan Y, Ma Z, Kannan H, et al. Inhibition of hepatitis E virus replication by peptide-conjugated morpholino oligomers[J]. *Antiviral Res*, 2015, 120:134-139.
- [25] Smith DB, Simmonds P. Hepatitis E virus and fulminant hepatitis-a virus or host-specific pathology?[J]. *Liver Int*, 2015, 35(4):1334-1340.
- [26] Kamar N, Lhomme S, Abravanel F, et al. An early viral response predicts the virological response to ribavirin in hepatitis E virus organ transplant patients[J]. *Transplantation*, 2015, 99(10):2124-2131.
- [27] Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, et al. Protracted fecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(1):96-99.
- [28] Irshad M, Gupta P, Mankotia DS, et al. Multiplex qPCR for serodetection and serotyping of hepatitis viruses: A brief review[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(20):4824-4834.
- [29] Wang L, Xia J, Wang L, et al. Experimental infection of rabbits with genotype 3 hepatitis E virus produced both chronicity and kidney injury[J]. *Gut*, 2017, 66(3):561-562.
- [30] Li TC, Yang T, Yoshizaki S, et al. Ferret hepatitis E virus infection induces acute hepatitis and persistent infection in ferrets[J]. *Vet Microbiol*, 2016, 183:30-36.
- [31] Yang Y, Shi R, She R, et al. Effect of swine hepatitis E virus on the livers of experimentally infected Mongolian gerbils by swine hepatitis E virus[J]. *Virus Res*, 2015, 208:171-179.
- [32] Devhare PB, Desai S, Lole KS. Innate immune responses in human hepatocyte-derived cell lines alter genotype 1 hepatitis E virus replication efficiencies[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26827.
- [33] Yin X, Ambardekar C, Lu Y, et al. Distinct entry mechanisms for nonenveloped and quasi-enveloped hepatitis E viruses[J]. *J Virol*, 2016, 90(8):4232-4242.
- [34] Li SW, Zhao Q, Wu T, et al. The development of a recombinant hepatitis E vaccine HEV 239[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(4):908-914.

(收稿日期: 2017-08-19)

(本文编辑: 孙荣华)

赵一鸣, 刘秀红, 李伟华, 等. 戊型肝炎研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(3):216-220.