

HBV 与 HEV 重叠感染致慢加急性肝衰竭临床特征分析

陈文¹, 杨春², 邓存良¹, 唐黎¹, 吴刚¹

(泸州医学院附属医院:1. 感染科;2. 消化内科, 四川泸州 646000)

摘要:目的 研究乙型肝炎病毒(HBV)与戊型肝炎病毒(HEV)重叠感染致慢加急性肝衰竭(ACLF)的临床特征。方法 回顾性分析 HBV 与 HEV 重叠感染致 ACLF 患者 35 例(重叠感染组);并筛选同期单纯 HBV 感染致 ACLF 患者 37 例作为对照(单纯 HBV 感染组)。比较两组患者肝肾功能、HBV DNA 水平、血小板计数(PBC)、凝血功能、终末期肝病模型(MELD)评分及预后情况。比较重叠感染组存活和死亡患者临床特点,二分类非条件 Logistic 回归分析与 HBV 及 HEV 重叠感染预后相关的因素。结果 与单纯 HBV 感染组比较,重叠感染组患者总胆红素(TBIL)、MELD 评分、肝性脑病发生率和 24 周病死率明显升高,凝血酶原活动度(PTA)明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与重叠感染组存活患者比较,重叠感染组死亡患者肌酐(Cr)、MELD 评分和肝性脑病发生率明显升高,PTA 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。TBIL($P = 0.024, OR = 1.006$)、血小板计数($P = 0.019, OR = 0.983$)、PTA($P = 0.001, OR = 0.795$)、MELD 评分($P = 0.005, OR = 1.497$)及并发症肝性脑病($P = 0.001, OR = 4.147$)与预后相关。结论 HBV 与 HEV 重叠感染致 ACLF 患者病情更加严重,预后更差。TBIL、MELD 评分及肝性脑病发生率越高,血小板计数和 PTA 越低,患者预后越差。

关键词: 肝炎病毒,乙型;肝炎病毒,戊型;重叠感染;肝功能衰竭;临床

中图分类号:R512.6

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)30-4007-03

Clinical features of patients with superinfection of HEV and HBV related acute on chronic liver failure

Chen Wen¹, Yang Chun², Deng Cunliang¹, Tang Ni¹, Wu Gang¹

(1. Department of Infectious Diseases; 2. Department of Digestive Diseases; the Affiliated

Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical features of patients with superinfection of HEV and HBV related acute on chronic liver failure(ACLF). Methods Clinical data of 35 patients diagnosed with superinfection of HEV and HBV related ACLF and 37 patients diagnosed with HBV related ACLF were collected for this retrospective study. The liver and kidney function, HBV DNA level, blood platelet count(BPC), coagulation function, model for end-stage liver disease(MELD) score and mortality at 24 weeks were analyzed. Furthermore, comparison of the clinical data between the survival patients and died patients in superinfection group was made. Unconditioned binary response logistic regression model was used to determine the corresponding risk factors. Results The level of total bilirubin(TBIL), MELD score, incidence rate of hepatic encephalopathy and mortality at 24 weeks were significantly higher and prothrombin activity(PTA) was significantly lower in superinfection patients($P < 0.05$). The level of serum creatinine(Cr), MELD score and incidence rate of hepatic encephalopathy were significantly higher and PTA was significantly lower in died patients than that of superinfection group($P < 0.05$). Logistic regression analysis identified TBIL($P = 0.024, OR = 1.006$), BPC($P = 0.019, OR = 0.983$), PTA($P = 0.001, OR = 0.795$), MELD score($P = 0.005, OR = 1.497$) and hepatic encephalopathy($P = 0.001, OR = 4.147$) as prognostic factors for patients with superinfection of HEV and HBV related ACLF. Conclusion The clinical features of patients with superinfection of HEV and HBV related ACLF were more serious. The higher level of TBIL, MELD score and hepatic encephalopathy and the lower level of BPC and PTA, the worse prognosis.

Key words: hepatitis B virus; hepatitis E virus; superinfection; liver failure; clinical

我国是 HBV 慢性感染大国,慢加急性肝衰竭(acute on chronic liver failure, ACLF)是慢性乙型肝炎患者常见的终末期类型。HBV 重叠其他肝炎病毒感染常可导致病情的加重^[1]。HBV 重叠 HEV 感染是临床上常见的一种重叠感染形式,但对于 HBV 与 HEV 重叠感染致 ACLF 的临床特征目前国内外尚少见报道。本研究回顾性分析了近年本科收治的 HBV 与 HEV 重叠感染致 ACLF 患者临床资料,以深入认识其临床特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 4 月至 2013 年 5 月本科住院的 HBV 与 HEV 重叠感染致 ACLF 患者 35 例(重叠感染组);并采用随机数法随机筛选同期本科住院单纯 HBV 感染致 ACLF

患者 37 例作为对照(单纯 HBV 感染组)。诊断符合 2009 年戊型肝炎诊疗规范^[2]及肝衰竭诊治指南(2012 年版)诊断标准^[3]。排除:(1)因酒精、药物、中毒及自身免疫等其他原因所致肝脏损伤;(2)合并 HAV、HCV 和 HIV 感染;(3)妊娠晚期;(4)肝癌或者其他恶性肿瘤肝转移。所有患者均给予内科综合治疗,HBV DNA 定量阳性者给予核苷类似物抗病毒治疗,部分患者在综合治疗基础上加用人工肝血浆置换加血浆灌流治疗。

1.2 方法 本研究采用回顾性分析。以诊断 ACLF 的时间为基线,收集基线时患者肝肾功能、HBV DNA 水平、血常规、凝血全套等临床指标。分析患者基线时肝性脑病、肝肾综合征和自发性腹膜炎的发生率。计算基线时患者终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分:MELD 评分 =

$3.8 \times \ln[\text{胆红素}(\text{mg/dL})] + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.6 \times \ln[\text{肌酐}(\text{mg/dL})] + 6.4 \times (\text{病因: 胆汁淤积性或酒精性为 0, 其他为 1})$ 。观察患者在整个住院期间直至 24 周的病情转归, 所有未死亡出院患者门诊或者电话随访 24 周, 病情好转或稳定至 24 周的患者归入存活组, 病情恶化濒临死亡、死亡者及失访患者归入死亡组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 计数资料采用率表示; 两组间计量资料比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验。对可能影响预后的因素先行单因素二分类非条件 Logistic 回归分析, 然后将单因素分析有意义的变量进行多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重叠感染组与单纯 HBV 感染组患者临床特征比较 两组患者在年龄、性别构成、人工肝治疗比例上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与单纯 HBV 感染组比较, 重叠感染组总胆红素 (TBIL)、MELD 评分和肝性脑病发生率明显升高, PTA 明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ALT、ALB、肌酐 (Cr)、PBC、HBV DNA、自发性腹膜炎和肝肾综合征发生率在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。重叠感染患者 24 周死亡率更高, 差异有统计学意义 ($P = 0.033$), 见表 1。

表 1 重叠感染组与单纯 HBV 感染组患者临床特征

项目	重叠感染组 ($n=35$)	单纯 HBV 感染组 ($n=37$)	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	45.35 ± 13.65	41.29 ± 9.04	0.167
男性[$n(\%)$]	28(80.00)	30(81.08)	0.908
人工肝治疗比例[$n(\%)$]	25(71.43)	24(64.86)	0.321
ALT($\bar{x} \pm s$, U/L)	324.66 ± 271.67	355.29 ± 224.42	0.715
TBIL($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	372.34 ± 162.84	292.74 ± 81.71	0.042
ALB($\bar{x} \pm s$, g/L)	29.71 ± 4.60	29.34 ± 4.18	0.750
Cr($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	84.67 ± 36.72	74.12 ± 42.44	0.517
PBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	111.60 ± 52.18	91.46 ± 36.79	0.090
PTA($\bar{x} \pm s$, %)	25.78 ± 8.37	32.01 ± 12.68	0.038
HBV DNA($\bar{x} \pm s$, Log ₁₀ copies/mL)	5.21 ± 2.07	5.85 ± 1.69	0.221
MELD 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	28.65 ± 8.41	22.31 ± 7.45	0.016
自发性腹膜炎[$n(\%)$]	22(52.86)	18(48.65)	0.225
肝性脑病[$n(\%)$]	13(33.33)	5(15.63)	0.044
肝肾综合征[$n(\%)$]	4(11.43)	3(8.11)	0.635
24 周死亡情况[$n(\%)$]	19(54.29)	11(29.73)	0.035

ALT: 丙氨酸氨基转氨酶; ALB: 清蛋白; PBC: 血小板计数; PTA: 凝血酶原活动度。

2.2 重叠感染组死亡与存活患者临床特征比较 两组患者在年龄、性别构成、人工肝治疗比例上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与存活患者比较, 死亡组患者 Cr、MELD 评分和肝性脑病发生率明显升高, PTA 明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 死亡组中有 4 例 (21.05%) 发生肝肾综合征, 存活组无发生肝肾综合征患者。ALT、TBIL、ALB、PBC、HBV DNA 和自发性腹膜炎发生率在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 Logistic 回归分析结果 单因素 Logistic 回归分析表 2 中共 13 项可能影响重叠感染患者预后的因素, 结果显示患者 TBIL ($P = 0.024$, $OR = 1.006$)、PBC ($P = 0.019$, $OR = 0.983$)、

PTA ($P = 0.001$, $OR = 0.795$)、MELD 评分 ($P = 0.005$, $OR = 1.497$) 及并发症肝性脑病 ($P = 0.001$, $OR = 4.147$) 5 种因素与患者预后有关。对筛选出的 5 种影响因素通过多因素 Logistic 回归分析显示仅 PTA ($P = 0.002$, $OR = 0.778$) 为患者预后的独立影响因素。

表 2 重叠感染组死亡与存活患者临床特征

项目	存活组($n=16$)	死亡组($n=19$)	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	44.50 ± 15.79	47.63 ± 12.78	0.621
男性[$n(\%)$]	12(75.00)	16(84.21)	0.497
人工肝治疗比例[$n(\%)$]	11(68.75)	14(73.68)	0.748
ALT($\bar{x} \pm s$, U/L)	300.38 ± 188.35	371.08 ± 246.46	0.578
TBIL($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	364.29 ± 120.57	435.37 ± 183.27	0.093
ALB($\bar{x} \pm s$, g/L)	30.40 ± 4.25	29.88 ± 4.47	0.789
Cr($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	62.48 ± 24.34	99.07 ± 43.53	0.031
PBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	103.21 ± 45.47	85.65 ± 32.53	0.146
PTA($\bar{x} \pm s$, %)	35.62 ± 8.31	22.54 ± 8.23	0.002
HBV DNA($\bar{x} \pm s$, Log ₁₀ copies/mL)	5.41 ± 2.19	5.08 ± 2.22	0.742
MELD 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	21.35 ± 2.45	31.67 ± 9.42	0.003
自发性腹膜炎[$n(\%)$]	8(50.00)	14(73.68)	0.149
肝性脑病[$n(\%)$]	3(18.75)	10(52.63)	0.039

3 讨论

我国慢性 HBV 感染率约 7.18%^[4], HEV 感染率约 17.2%^[5]。由于各型嗜肝病毒之间没有交叉免疫性, 在慢性乙型肝炎病程中仍可以重叠感染 HEV。国内外均有报道慢性乙型肝炎重叠急性戊型肝炎患者 TBIL 水平、并发症发生率、重型肝炎发生率和病死率均明显升高, 而 ALT、ALB 和 PTA 均明显降低^[6-7]。ACLF 是慢性乙型肝炎最常见的终末期临床类型, 目前对于 HBV 与 HEV 重叠感染致 ACLF 的临床特征报道尚少。本研究回顾性分析了近年本科收治的 HBV 与 HEV 重叠感染致 ACLF 患者临床资料, 发现与单纯 HBV 感染致 ACLF 患者比较, HBV 与 HEV 重叠感染致 ACLF 患者 TBIL、MELD 评分、肝性脑病发生率和 24 周病死率明显升高, PTA 明显降低 ($P < 0.05$)。以上结果提示 HBV 与 HEV 重叠感染相关 ACLF 患者病情更为严重, 预后更差。

慢性乙型肝炎重叠 HEV 感染后病情加重的原因尚未完全清楚。戊型肝炎的发病也主要与细胞免疫反应介导有关, 慢性乙型肝炎患者重叠 HEV 感染后, HEV 可能通过病毒直接破坏及诱发免疫反应造成肝细胞的损伤^[8]; 也可作为一种诱发因素, 刺激单核/巨噬细胞、肝枯否细胞等, 介导肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 等细胞因子的产生, 对肝细胞形成更为严重的二次打击^[9]。慢性乙型肝炎患者肝功能储备下降, 重叠感染 HEV 后加速了慢性 HBV 感染者的肝脏损害进程, 导致患者病情加重。另外研究发现 HEV 还有嗜胆管上皮细胞性, 可与胆管上皮细胞结合, 导致胆红素不能脂化和分泌障碍加重, 肝内毛细胆管损害加剧, 引起胆红素排泄严重障碍, 导致高胆红素血症^[10]。所以在临床上表现出更为严重的高胆红素血症、凝血功能障碍、高 MELD 评分中及高并发症发生率和高死亡率。

本研究进一步分析了死亡和存活的 HBV 与 HEV 重叠感染致 ACLF 患者临床特征, 发现与存活患者组比较, 死亡组患者 MELD 评分、Cr 和肝性脑病发生率明显升高 ($P < 0.05$), PTA 明显降低 ($P < 0.05$); 另外死亡组中有 4 例 (21.05%) 发生肝

肾综合征,存活组无发生肝肾综合征患者。单因素 Logistic 回归分析显示患者 TBIL、MELD 评分及肝性脑病发生率越高,PBC 和 PTA 越低,患者预后越差。本研究结果与其他关于 HBV 相关肝衰竭预后影响因素分析结果相似^[11]。PTA 能够较好地代表患者的凝血功能,是判断肝病严重程度最经典的指标,几乎所有的文献和预后判断公式及肝移植的标准中都强调了它的重要性,本研究也显示 PTA 与患者预后相关。MELD 评分系统是美国于 2000 年应移植供体分配规则而建立的,最初用于评估行经颈静脉肝内门体分流术后患者的生存率。多项研究表明 MELD 评分亦可用于急性肝衰竭亚急性 ACLF 的预后评估^[12-13]。肝性脑病、肝肾综合征等并发症在肝衰竭患者中经常出现,在慢加急性衰竭中这些因素是影响患者预后的重要因素^[14]。

本研究对筛选出的 5 种影响因素进行多因素 Logistic 回归分析显示仅 PTA($P=0.002$, $OR=0.778$)为患者预后的独立影响因素,其他多因素 Logistic 回归分析肝衰竭预后影响因素结果多筛选出如年龄、TBIL、PTA、MELD 评分、肝性脑病血氨等多项独立危险因素^[11,14]。考虑其原因与样本量较小有关,并不能说明单因素 Logistic 回归筛选出的 TBIL 及 MELD 评分等因子不是 HBV 与 HEV 重叠感染致 ACLF 患者的影响因素。尚需继续收集资料,扩大样本量以进一步分析。

参考文献:

- [1] Zhang XH, Ke WM, Xie JQ, et al. Comparison of effects of hepatitis E or A viral superinfection in patients with chronic hepatitis B[J]. *Hepatol Int*, 2010, 4(3): 615-620.
- [2] 中国医师协会感染科医师分会. 戊型病毒性肝炎诊疗规范[J]. *中华临床感染病杂志*, 2009, 2(5): 260-263.
- [3] 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重型肝炎与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012 年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2012, 5(6): 321-327.
- [4] 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]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(1): 13-24.

- [5] 周乙华, 庄辉. 中国戊型肝炎流行病学研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(12): 1414-1416.
- [6] 刘建湘, 蒋黎. 戊型肝炎重叠慢性乙型肝炎病毒感染临床分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(24): 76-78.
- [7] Acharya SK, Sharma PK, Singh RA, et al. Hepatitis E virus(HEV)infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death[J]. *J Hepatol*, 2007, 46(3): 387-394.
- [8] Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(6): 1388.
- [9] Salam GD, Kumar A, Kar PA, et al. Serum tumor necrosis factor-alpha level in hepatitis E virus-related acute viral hepatitis and fulminant hepatic failure in pregnant women [J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(8): 826-835.
- [10] Choi C, Chae C. Localization of swine hepatitis E virus in liver and extrahepatic tissues from naturally infected pigs by in situ hybridization[J]. *J Hepatol*, 2003, 38(6): 827-832.
- [11] 彭蕾, 周学士, 甘建和, 等. 乙型肝炎肝衰竭短期预后的影响因素[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(28): 2732-2736.
- [12] 高国生, 朱海超. 终末期肝病模型(MELD)、MELD-Na 及 iMELD 评分系统对乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者短期预后的评价[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(12): 1057-1059.
- [13] Sun QF, Ding JG, Xu DZ, et al. Prediction of the prognosis of patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure using the model for end-stage liver disease scoring system and a novel logistic regression model[J]. *J Viral Hepat*, 2009, 16(7): 464-470.
- [14] 丁剑波, 罗晓岚, 田一梅, 等. 慢性乙型重型肝炎预后影响因素 Logistic 回归分析[J]. *传染病信息*, 2012, 25(3): 161-163.

(收稿日期:2014-06-10 修回日期:2014-07-19)

(上接第 4006 页)

- [7] 符德玉, 祖亮华, 辛效毅, 等. 409 例高血压病患者不同中医证型间心血管易损因子水平的变化[J]. *上海中医药大学学报*, 2009, 23(3): 15-18.
- [8] 张志斌, 周春刚, 陆曙. 原发性高血压患者中医证型分布及其与生化指标的相关性[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(6): 969-971.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 73-77.
- [10] 戴霞, 姜婷, 于杰, 等. 基于现代文献的高血压病证候多元统计分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7(11): 1339-1340.
- [11] 王丽颖, 李元, 李娜, 等. 1508 例高血压病患者中医证候分布调查研究[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(12): 1960-1963.
- [12] 韩学杰, 朱妍, 陈捷, 等. 原发性高血压病痰瘀互结、毒损心络中医证类的临床流行病学调查研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2008, 14(6): 453-455.

- [13] 韩学杰, 朱妍, 陈捷, 等. 原发性高血压痰瘀互结、毒损心络证类与相关因素的调查研究[J]. *中国中医急症*, 2008, 17(9): 1270-1274.
- [14] 张竞之, 陈利国, 金伟孝, 等. 活血化瘀治疗高血压病理论探讨[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13(2): 29-30.
- [15] 任红杰. 高血压病血瘀机制探讨[J]. *中医研究*, 2011, 24(11): 8-10.
- [16] 陆新, 张瑶光. 益气活血化瘀通络法治疗老年高血压病(痰瘀阻滞型)临床研究[J]. *新中医*, 2012, 44(7): 87-89.
- [17] 夏志荣. 益气活血化瘀通络法联合钙离子拮抗剂治疗老年痰瘀阻滞型高血压的临床疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(12): 2817-2819.
- [18] 李淑玲, 刘国安, 朱成朔. 益气活血汤联合西药治疗气滞血瘀型老年高血压 80 例临床观察[J]. *实用中医内科杂志*, 2013, 27(2): 89-91.

(收稿日期:2014-06-08 修回日期:2014-07-26)