

[33] 董晶,赵西侠,舒瑾. 中药保留灌肠预防宫颈癌放射性直肠炎的临床观察[J]. 现代肿瘤医学,2012,20(7):1421-1423.

(收稿日期:2017-09-03 修回日期:2017-11-12)

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.07.028

戊型肝炎病毒感染慢性化机制及临床诊治进展

邓超超 综述,杨 春[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院感染科 400016)

[摘要] 急性戊型肝炎病毒(HEV)感染可发展为慢性,甚至进展为肝纤维化、肝硬化。HEV 慢性化主要发生于免疫抑制及免疫缺陷患者,其发病机制与宿主免疫及基因型密切相关,HEV RNA 持续阳性 6 个月或以上,可确诊 HEV 慢性化感染。利巴韦林抗病毒治疗是该病的主要治疗策略,对合并慢性 HEV 感染的免疫抑制或缺陷患者,需加强免疫抑制剂的管理。目前慢性戊肝感染无统一的诊疗标准,需进一步深入探讨该病的发病机制及规范化的治疗方案。

[关键词] 戊型病毒性肝炎;慢性化;发病机制;治疗策略

[中图分类号] R512.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)07-0966-03

戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)感染通常被认为是一种急性、自限性、水源性感染性疾病,易导致发展中国家的大流行。目前已有报道,部分特殊人群感染 HEV 后,可发展为慢性化,甚至进展为肝硬化,HEV 慢性化主要发生于免疫抑制及免疫缺陷的人群^[1]。HEV 感染的慢性化与宿主免疫和其基因型密切相关,进一步研究表明,其慢性化过程可能与 T 细胞免疫应答、干扰素系统的激活和病毒变异相关^[2]。通过调整免疫抑制剂的剂量及使用利巴韦林,可使大部分慢性感染者达到持续病毒学应答,但对于其发病机制及用药机制需进一步的分子及基因学研究。

1 简介

1.1 流行病学 1938 年, BALAYAN 通过免疫电镜在一个被感染志愿者的大便中发现了 HEV 病毒颗粒^[3]。HEV 为单股正链 RNA, HEV 病毒分为 4 种基因型。1 型和 2 型主要通过水源性传播,没有动物宿主,主要发生于亚洲、非洲及北美洲等发展中国家,通过不良的卫生条件传播。3 型和 4 型主要通过动物感染人类,例如猪、鸡、鹿、兔子及其他动物。3 型分布广,4 型主要发生于亚洲,一般导致散发的流行,主要通过食用感染的肉类传播。虽然 HEV 感染主要通过粪-口途径传播,但关于血液传播及垂直传播的报道逐年增加^[4]。英格兰的一项研究发现,62 份感染的血制品导致输血人群中 26 例(42%)感染 HEV^[5]。器官移植的人群,也有 HEV 传播的报道^[6]。研究显示,与哺乳动物密切接触人群,如兽医、猪饲养员、屠宰场居住者等人群有很高的 HEV 血清抗体阳性率^[4]。故 HEV 也可能通过接触动物传播。所以对于与动物密切接触人群,应警惕 HEV 感染的发生;对于输血及器官移植患者,特别是疫区,应该加强对 HEV 感染的监测。

1.2 临床表现 HEV 感染后症状表现多态性,约 60% 感染人群是无症状的^[7],有症状者主要临床表现为乏力、腹泻、黄疸、关节痛、腹痛等。除此之外,还有一些较少见的临床表现,表现为肝外受损的症状。HEV 病毒可直接侵及脑组织导致神经系统损伤^[8]。在有神经系统症状人群的脑脊液中可检测到 HEV RNA,经正规的抗病毒治疗后,HEV 被清除,神经系统症状有很大程度可以恢复,甚至可完全缓解。

HEV 感染可能激发易感人群中的自身免疫,从而使致免疫的病毒抗原和自身抗原之间发生交叉反应,故目前已有肾脏损害及风湿病的相关报道^[1],如由 HEV 感染导致的膜性增生性肾小球肾炎、肾病综合征、冷球蛋白血症、皮疹等。肝外表现可出现在感染期间,也可能出现在 HEV 感染清除后;但肝外损伤的表现是由 HEV 感染所致还是原发免疫疾病所致的免疫缺陷导致 HEV 感染的慢性化,有待进一步的调查及研究。

1.3 诊断 慢性 HEV 感染者均有酶学指标的异常^[5],但相较于急性感染,升高程度较小,波动于正常值至 300 U/L 之间。但低水平的肝酶升高可能导致 HEV 感染不能及时诊断,甚至可能被误诊为药物性肝损伤。已有研究显示,将 HEV 感染误诊为药物性肝炎的概率分别为 3% 和 13%^[9]。

慢性感染者临床表现缺乏特异性,诊断主要依赖于 ELISA 抗体及 HEV RNA(RT-PCR 技术)的监测。免疫抑制的患者,免疫应答反应弱,抗体产生少,间接诊断的敏感性明显降低,需要直接诊断的测定,主要依靠血清或粪便中 HEV RNA 的测定。在 HEV RNA 阳性的免疫抑制人群随访过程中,HEV 病毒在前 6 个月可自行清除,若 6 个月后 HEV RNA 持续阳性,则提示慢性化感染的存在^[10]。然而, KAMAR 等^[11]报道称,器官移植患者在 3~6 个月随访期间,没有患者发生 HEV 病毒自行清除;故对于器官移植的患者,3 个月后的 HEV RNA 阳性结果也可诊断慢性化感染。HEV RNA 除用于诊断外,也可用于评估抗病毒的疗效。

2 慢性化机制

既往认为,HEV 导致的肝炎主要为急性感染,自 2008 年后,有关 HEV 慢性化感染报道陆续出现^[12]。慢性化感染多发生于免疫抑制人群中,以 HEV-3 型多见,已有相关报道接受实体器官移植者、HIV 患者或是正接受化疗的血液系统疾病的患者 HEV 感染慢性化可能性大^[1]。KAMAR 等^[12]报道器官移植后的患者术后每年有 3.2% 感染 3 型 HEV,其中 60% 可能进一步进展为慢性肝炎,如若不及时抗病毒治疗,则很快进展为肝硬化。HEV-3 型在猪群中广泛流行,毒力较弱,猪是其宿主,偶尔感染老年患者引起重症感染^[13]。

HEV-3 型所致的慢性化感染与机体免疫力密切相关。有

作者简介:邓超超(1992—),住院医师,硕士,主要从事病毒性肝炎肝硬化、各种肝病的诊断治疗、肝衰竭的发病机制和治疗的研究。

[△] 通信作者, E-mail: chunyang678@163.com.

研究表明,器官移植患者发生慢性感染后,CD2⁺、CD3⁺、CD4⁺细胞数显著降低^[2];已有报道在器官移植中能自行清除 HEV 患者中,可以检测到 T 淋巴细胞应答^[14]。然而在慢性化感染患者中,观察到受 HEV 表位多肽抗原刺激而发生增殖的 T 细胞增殖细胞数较低的现象,表明特异性 T 淋巴细胞免疫应答相对较弱,其原因不能完全用免疫抑制剂解释。纵向分析慢性化人群,发现其清除 HEV 的能力与特异性 T 细胞应答密切相关^[2]。故单纯的免疫抑制并不一定会增加 HEV 发生慢性化感染的危险性,HEV 感染的慢性化主要与 T 淋巴细胞的免疫缺陷相关。有研究显示,受损的 T 淋巴细胞免疫在体外实验中可以被修复,但由于个体间受体的异质性导致这种方法很难成为有效的治疗措施^[2]。

在器官移植患者中通过基因芯片和 qRT-PCR 技术检测转录基因,将慢性 HEV 感染者与无 HEV 感染者相对比,发现慢性 HEV 感染者干扰素刺激基因上调,同时动物实验中亦有相关报道^[15]。干扰素有抗病毒作用,但干扰素系统的激活并未有效清除 HEV,反而表现为 HEV 的持续感染。这可能与干扰素刺激基因诱导病毒本身对干扰素信号通路产生不应答有关,但干扰素刺激基因的上调是否是慢性 HEV 感染的标志尚需进一步证实;这也是干扰素在器官移植患者中发生慢性 HEV 感染抗病毒治疗疗效欠佳的主要原因。最新的一项研究,筛选 8 例器官移植同时发生慢性 HEV 感染的患者,应用聚乙二醇干扰素 α -2a 抗病毒治疗,其中 2 例应答,4 例无应答,2 例发生急性移植物排斥反应,结果提示干扰素抗 HEV 疗效欠佳,且不良反应大^[4]。故器官移植人群对干扰素缺乏应答,但对于 HIV 阳性患者,有报道称单用干扰素或干扰素联合利巴韦林治疗有效^[16]。而正接受化疗的血液系统疾病的患者是否也有同等现象,尚需进一步的临床研究。

病毒特异性 T 细胞的变化可对病原体形成免疫压力,病原体则反过来形成准种选择或免疫逃逸。同其他 RNA 病毒一样,HEV 可作为一个异质性病毒的集合体(准种)而存在^[17]。病毒准种是病毒复制过程中突变造成,由优势株和多个密切相关但又不同的变异株(同源性大于 95%)构成的病毒群体^[18],这是 HEV 在宿主体内逃脱免疫攻击的重要策略之一。HEV 的基因组结构主要由 5'端的非结构区(NS)和 3'端结构区(S)组成。编码 3 个开放读码框(open reading frame, ORF),其中 ORF1 编码非结构蛋白,ORF2 编码衣壳蛋白,ORF3 编码多功能的小蛋白^[19],ORF2 区的变异可以影响体液或细胞免疫。通过对比发生慢性感染和病毒自行清除者的感染过程,发现 ORF1 中多聚脯氨酸区域和宏观领域区异质性越大,HEV 感染越易发生慢性化。ORF2 中 M、P 线性区域的异质性越大,HEV 慢性化的可能性越大^[17,19]。目前仍有很多问题需进一步明确,例如:准种菌群是否是在感染期间或是感染时发生变异;如若是急性感染期间出现,是否可以作为慢性化感染的特异性指标;准种变异体的选择是否根据不同的临床表现而变化。

由此,HEV 慢性化的危险因素主要是免疫应答的减退,在 HEV 感染人群中,CD3⁺、CD4⁺细胞数极低的人群比正常者更易发生 HEV 感染的慢性化。有数据显示,在 HIV 患者合并慢性 HEV 感染者,其 CD4⁺细胞数量小于 200 个/微升,而当 CD4⁺细胞数大于 200 个/微升,感染 HEV 后未发生感染的慢性化,这也证实了 T 淋巴细胞在慢性化过程的重要性,但由于其样本量少,差异是否具有统计学意义有待进一步明确^[13]。研究显示,由于他克莫司对 T 细胞的抑制作用较强,免疫抑制

剂他克莫司的使用是 HEV 感染慢性化的独立危险因素^[7]。因此,临床上在使用他克莫司时,需高度警惕 HEV 感染的慢性化。

3 治疗及预防

3.1 治疗 慢性化感染对器官移植患者肝脏损害大。据统计,约 10%实体器官移植患者感染慢性 HEV 2 年内开始出现肝纤维化,并在较短时间内进展为肝硬化失代偿期而出现死亡^[17]。所以对于免疫抑制或缺陷患者,同时合并慢性 HEV 感染者,应积极治疗,包括对免疫抑制剂的管理和抗病毒治疗。

器官移植的患者需终身服用免疫抑制剂,目前临床常用的免疫抑制剂包括:糖皮质激素、钙调神经磷酸酶抑制剂、选择性抗增殖剂、mTOR 抑制剂。有研究表明,减少免疫抑制类药物针对 T 淋巴细胞的杀伤,有助于清除体内 HEV^[20]。更进一步研究显示,神经钙调蛋白抑制剂可刺激 HEV 的复制,如环孢素 A 及他克莫司,而麦考酚酸可以抑制复制^[21]。对于此类患者,如若病情允许,首先可减少免疫抑制剂用量,特别是钙调蛋白抑制剂,观察 3 个月,每月检测 HEV RNA,约有 30%~54%的人群可自动清除^[1]。对于不同器官移植患者,清除人群占的比例也有差异。研究显示,进行心脏和肺脏移植的患者免疫抑制剂减量后易发生排斥反应^[22]。

对于减量过程中出现移植物排斥反应者或是没有自动清除的人群,抗病毒治疗成为重要措施;研究证实,利巴韦林单药治疗有效^[23]。一项关于利巴韦林疗效的研究,纳入 35 例,经 3 个月的抗病毒治疗可使 22 例(63%)获得持续病毒应答,未发生病毒应答者其中 10 例延长疗程至 6 个月,其中 7 例可获得持续病毒学应答,应答率可达 83%^[1]。所以对于免疫抑制剂管理无效的人群,建议单用利巴韦林治疗 3 个月,必要时间延长疗程。利巴韦林治疗 7 d 后病毒载量的减少有助于判断疗效^[24]。如若病毒载量降低 0.5 log copy/mL,预计 88%可获得持续病毒学应答,如若下降幅度达到 1.0 log copy/mL,预计可达 100%。对于那些获得持续病毒学应答者,79%的人群在治疗第 7 天病毒载量下降了 0.5 log copy/mL。这样有利于对慢性化患者的管理及预后的判断。有研究表明,利巴韦林通过消耗细胞内 5'-鸟苷三磷酸酶池发挥抗 HEV 作用^[25]。但是具体机制并不清楚,需要进一步研究。同时,利巴韦林的主要不良反应是贫血。有报道称,1 例患者因利巴韦林导致严重贫血而停药,引起病毒学突破而导致死亡^[26]。这使得利巴韦林应用受限,特别对于已经存在贫血的免疫抑制状态患者。所以,在利巴韦林使用过程中,需密切监测血红蛋白水平,必要时予输血治疗。

据研究表明,利巴韦林和麦考酚酸有协同抗病毒作用,联合用药对 HEV 复制的抑制作用强于它们单一用药,但只是体外实验的结果,需要进一步的人体研究^[27]。同时,对于治疗剂量及疗程,也需要进一步的研究。

3.2 预防 公共卫生的管理及个人卫生的保持是一项重要预防措施,避免食用生肉。我国关于 HEV 疫苗的研究显示,对于 16~65 岁健康人群,HEV239 疫苗可诱导持续长时间检出抗 HEV 抗体^[28]。但对于免疫抑制或缺陷人群使用的安全性及有效性则需进一步的研究。

综上所述,HEV 感染的慢性化主要发生于 HEV-3 型的免疫抑制或缺陷的患者,对于高危人群,如若出现肝酶的轻度升高时,需高度警惕慢性 HEV 的可能。由于免疫系统复杂及基因的多态性,需进一步深入对 HEV 慢性化机制的认识。利巴韦林抗病毒治疗是该病的主要治疗措施,但目前关于抗病毒药

物的用量及疗程仍有争议;修复受损的 T 淋巴细胞可能为治疗提供了一定的前景。索非布韦作为一种 HCV 核苷酸类似物 NS5B 聚合酶抑制剂,对于 HEV-3 型克隆体有抑制作用^[29],但对 HEV 抗病毒疗效需进一步临床验证。

参考文献

- [1] MURALI R, KOTWAL V, CHAWLA S. Chronic hepatitis E: a brief review[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(19): 2194-2201.
- [2] WEDEMEYER H, RYBCZYNSKA J, PISCHKE S, et al. Immunopathogenesis of hepatitis E virus infection[J]. *Semin Liver Dis*, 2013, 33(1): 71-78.
- [3] MARION O, ABRAVANEL F, LHOMME S, et al. Hepatitis E in transplantation[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2016, 18(3): 8.
- [4] HEWITT P E, IJAZ S, BRAILSFORD S R, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England[J]. *Lancet*, 2014, 384(9956): 1766-1773.
- [5] HELENE B P, FLORENCE A, VINCENT B B, et al. Hepatitis E, the neglected one[J]. *Liver Int*, 2016, 36(Suppl 1): 130-134.
- [6] SCHLOSSER B, STEIN A, NEUHAUS R, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(2): 500-502.
- [7] KAMAR N, GARROUSTE C, HAAGSMA B, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5): 1481-1489.
- [8] KAMAR N, BENDALL P, PERON M, et al. Hepatitis E virus and neurologic disorders[J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(2): 173-179.
- [9] DAVERN J, CHALASANI N, FONTANA J, et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1665-1672.
- [10] AGGARWAL R. Diagnosis of hepatitis E[J]. *Nature Rev Gastroenter Hepatol*, 2013, 10(1): 24-33.
- [11] KAMAR N, ROSTAING L, LEGRAND-ABRAVANEL F, et al. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? [J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(7): 1935-1936.
- [12] KAMAR N, MANSUY M, COINTAULT O, et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(8): 1744-1748.
- [13] 卜秋宁, 王玲, 庄辉. 特殊人群中戊型肝炎的慢性化趋势及其致病机制[J]. *中国病毒病杂志*, 2011, 1(2): 154-157.
- [14] SUNEETHA V, PISCHKE S, SCHLAPHOFF V, et al. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection[J]. *Hepatology*, 2012, 55(3): 695-708.
- [15] YU C, BOON D, MCDONALD L, et al. Pathogenesis of hepatitis E virus and hepatitis C virus in chimpanzees: similarities and differences[J]. *J Virol*, 2010, 84(21): 11264-11278.
- [16] JAGJIT S K, IJAZ S, ROCKWOOD N, et al. Chronic hepatitis E as a cause for cryptogenic cirrhosis in HIV[J]. *J Infect*, 2013, 66(1): 103-106.
- [17] LHOMME S, ABRAVANEL F, DUBOIS M, et al. Hepatitis E virus quasispecies and the outcome of acute hepatitis E in solid-organ transplant patients[J]. *J Virol*, 2012, 86(18): 10006-10014.
- [18] 罗杰, 崇雨田. 乙型肝炎病毒准种异质性与抗病毒治疗的关系[J]. *广东医学*, 2014, 35(19): 3114-3117.
- [19] LHOMME S, GARROUSTE C, KAMAR N, et al. Influence of polyproline region and macro domain genetic heterogeneity on HEV persistence in immunocompromised patients[J]. *J Infect Dis*, 2014, 209(2): 300-303.
- [20] MOAL V, LEGRIS T, BURTEY S, et al. Infection with hepatitis E virus in kidney transplant recipients in southeastern France[J]. *J Med Virol*, 2013, 85(3): 462-471.
- [21] WANG Y J, ZHOU X Y, DEBING Y, et al. Calcineurin inhibitors stimulate and mycophenolic acid inhibits replication of hepatitis E virus[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(7): 1775-1783.
- [22] ABBAS Z, AFZAL R. Hepatitis E: when to treat and how to treat[J]. *Antivir Ther*, 2014, 19(2): 125-131.
- [23] KOTTON N. Taming the beast: tailored therapy for hepatitis E in organ transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2015, 99(10): 2020-2021.
- [24] ZHOU X Y, DE MAN A, DE KNEGT J, et al. Epidemiology and management of chronic hepatitis E infection in solid organ transplantation: a comprehensive literature review[J]. *Rev Med Virol*, 2013, 23(5): 295-304.
- [25] LEE Y, P K, INTHARASONGKROH D, et al. Hepatitis E virus infection: Epidemiology and treatment implications[J]. *World J Virol*, 2015, 4(4): 343-355.
- [26] ZHOU X. Epidemiology and management of chronic hepatitis E infection in solid organ transplantation: a comprehensive literature review[J]. *Rev Med Virol*, 2013, 23(5): 295-304.
- [27] CHEN S, ZHOU Z, WEI X, et al. Modeling the long-term antibody response of a hepatitis E vaccine[J]. *Vaccine*, 2015, 33(33): 4124-4129.
- [28] GENG Y, ZHANG H, HUANG W, et al. Persistent hepatitis e virus genotype 4 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Hepat Mon*, 2014, 14(1): e15618.
- [29] DAO T L, DEBING Y, WU X F, et al. Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1): 82-85.