

戊型肝炎的肝外损伤特点及临床表现

杨伟敏 司徒健文 黄芬

昆明理工大学医学院, 650500

通信作者: 黄芬, Email: huangfen6789@163.com, 电话: 0871-65936267

【摘要】 戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)是严重危害人类健康的病毒性感染病原体。戊型肝炎通常是一种自限性疾病。近年发现 HEV 感染器官移植患者会发展为慢性戊型肝炎。HEV 曾被认为是一种嗜肝病毒,但近期研究发现该病毒能够侵犯多个器官,并会导致侵犯的器官产生病理损伤,表现出临床症状。本文拟对近年国内外 HEV 侵犯的器官的研究及临床表现的报道进行综述,为更好地了解 HEV 致病机制及临床 HEV 的诊断提供新的依据。

【关键词】 戊型肝炎病毒;病毒侵犯的器官;临床表现;临床诊断

基金项目:国家自然科学基金(8166033824,31360619)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2019.05.024

Extrahepatic damage characteristics and clinical manifestations of hepatitis E

Yang Weimin, Situ Jianwen, Huang Fen

Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China

Corresponding author: Huang Fen, Email: huangfen6789@163.com, Tel: 0086-871-65936267

【Abstract】 Hepatitis E virus (HEV) is a pathogen of viral hepatitis that is considered to severely harm human health. HEV infection usually causes self-limited diseases. Chronic hepatitis E was reported in organ transplant recipients. HEV was considered as a hepatotropic virus, but multiple organs involvement causing various clinical symptoms was reported recently. The involved organs and the clinical manifestations of HEV infection are summarized in this review, which will benefit understanding the pathogenesis of HEV infection, and improving the clinical diagnosis.

【Key words】 Hepatitis E virus; Organs invaded by the virus; Clinical manifestation; Clinical diagnosis

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81660338 and 31360619)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2019.05.024

戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV),是经肠道传播,严重危害人类健康的病毒性肝炎病原体。全球每年由 HEV 引起的病毒性肝炎约 2 000 万例,已成为严重的公共卫生问题^[1]。HEV 感染多为无症状的自限性感染,致死率较低,然而孕妇感染 HEV 致死率可高达 30%^[2]。HEV 感染器官移植患者、获得性免疫缺陷综合征患者和白血病患者等免疫缺陷或免疫力低下的人群,可发展为慢性戊型肝炎^[3]。HEV 是一种嗜肝病毒,但越来越多的临床报告显示,HEV 感染后会造除肝脏以外的器官损伤,还会造成生殖系统损伤及神经损伤等^[4-6]。本研究将对 HEV 侵犯的器官及造成的临床损伤进行系统分析和总结,有助于更好地了解 HEV 的致病机制,为临床上 HEV 的诊断提供理论基础。

1 HEV 感染造成肝脏损伤

肝脏是 HEV 的主要复制位点^[6]。HEV 感染后可导致肝脏轻度(自限性感染)至重度(持续性感染或肝硬化)损伤^[2]。全球每年约 7 万人死于 HEV 感染引发的重症肝炎^[1]。HEV 感染普通人群表现为急性自限性感染,造成谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)及谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)显著升高,同时伴有黄疸,相关症状可在 4~6 周内得到缓解^[2]。Malcolm 等^[6]对急性原发性戊型肝炎患者的肝活检显示 HEV 感染肝脏造成肝细胞凋亡、局灶性坏死及细胞质胆红素沉积。HEV 感染造成 75.4%(43/57)的孕妇暴发性肝衰竭,并导致 67.4%(29/43)的孕妇死亡^[7]。器

官移植患者在 HEV 感染后可造成慢性戊型肝炎^[3]。Kamar 等^[8]对 8 名慢性戊型肝炎患者的病理分析结果显示,HEV 慢性化感染导致肝组织伴有致密淋巴细胞浸润、片状坏死、纤维化和小叶性肝炎等肝脏损伤。HEV 感染免疫缺陷患者可导致慢性化肝炎,并在 1~2 年内迅速发展为肝硬化^[3]。

2 HEV 感染造成肠胃不适

HEV 是经肠道传播的小 RNA 病毒,传播源主要为污染的水源和食物^[9-10]。1986—1988 年新疆由于 HEV 污染水源造成约 12 万居民感染,导致戊型肝炎大暴发流行^[10]。食用 HEV 感染的未煮熟野猪肉和野鹿肉可造成 HEV 感染^[9]。Choi 等^[11]在 HEV 感染的猪小肠和大肠固有层细胞中均检测到大量 HEV 存在,说明肠道可能是 HEV 侵犯的器官。HEV 主要经粪-口途径传播,因此 HEV 的第一复制位点可能在胃肠道中,病毒伴随血液传播到各个器官,最后经粪便排出^[12]。这可能是急性戊型肝炎患者的粪便中能检测到 HEV RNA 存在的原因^[12]。

HEV 感染初期,患者一般会表现出与肠道疾病极为相似的临床症状,如发热、厌食、恶心、呕吐、腹痛和腹泻等^[3]。Bradani 等^[13]调查现 21 例戊型肝炎阳性患者在住院期间均表现出恶心、呕吐和消化不良,其中 85.7% (18/21) 的患者出现厌食症,61.9% (13/21) 的患者出现腹泻,52.3% (11/21) 的患者出现腹痛。

3 HEV 感染造成不良妊娠

HEV 感染普通人群致死率较低,然而,在妊娠期间感染 HEV 会导致约 20% 的孕妇死亡,并极易造成流产、早产和新生儿肝功能障碍等不良妊娠^[2]。世界卫生组织报道^[13],全球每年感染 HEV 的妊娠妇女死亡率显著高于非妊娠女性患者 (19.8% vs. 1.9%, $P < 0.001$)。

1986—1988 年我国新疆发生暴发性戊型肝炎,造成 705 例死亡,其中孕妇死亡率 (13.46%) 远高于男性 (0.29%)^[10]。已报道在发展中国家每年由 HEV 感染引发的胎儿死亡数约 3 000 例^[1]。Shinde 等^[14]调查印度中部城市 52 例急性戊型肝炎孕妇,71.1% (37/52) 的孕妇出现不良妊娠,其中 23% (12/52) 早产,23% (12/52) 死胎,3.8% (2/52) 流产,21.1% (11/52) 宫内胎儿死亡。然而,HEV 感染造成孕妇较高死亡率的致病机制至今仍不清楚。

Bose 等^[15]在急性感染 HEV 孕妇胎盘中检测到 HEV 存在,说明胎盘可能是 HEV 侵犯的器官。Khuroo 等^[16]在妊娠晚期感染 HEV 产妇分娩的婴儿血清中检测到 HEV RNA (5/8, 62.5%) 及抗 HEV-IgG 抗体阳性 (8/8, 100%),说明 HEV 通过母体垂直传播给胎儿,并造成婴儿出现 ALT 升高 (5/8, 62.5%)、黄疸性肝炎 (5/8, 62.5%) 和大面积肝细胞坏死 (1/8, 12.5%) 等症状,甚至造成产后胎儿死亡 (2/8, 25%)。

4 HEV 感染造成神经损伤

近年研究发现,HEV 感染可造成多种神经系统疾病,如格林-巴利综合征 (Guillain-Barre syndrome, GBS)^[17] 和神经痛性肌萎缩 (Neuralgic amyotrophy, NA)^[18]。

Zheng 等^[17]于 2018 年报道 53 例格林-巴利综合征患者的血清和脑脊液中,23 例患者 HEV RNA 阳性 (24/53, 45%),并且患者急性感染期出现 ALT 水平升高、黄疸、恶心和呕吐等戊型肝炎临床症状,随后出现运动无力、颅神经麻痹和感觉障碍等格林-巴利综合征症状。Eijk 等^[18]于 2017 年在神经痛性肌萎缩 (Neuralgic amyotrophy, NA) 患者中同样检出较高的 HEV 血清学阳性率 (56/57, 98%),这些患者临床表现主要以神经损伤为主,肝功能轻度异常,部分患者经利巴韦林或波尼松龙等治疗后,症状得到缓解^[18]。

Zhou 等^[5]于 2017 年在 HEV 感染者脑脊液中检测到病毒存在 (6/14, 42.9%),并可在神经根和中枢神经系统定植。体外实验证实 HEV 能够感染人胚胎干细胞系 (H9) 衍生的神经祖细胞,进一步说明 HEV 可以感染神经细胞。随后,Shi 等^[19]利用 HEV 感染蒙古沙鼠模型,进一步证明 HEV 能突破血脑屏障,在脑和脊髓中大量复制,造成神经元坏死和神经髓鞘变性等组织病理损伤。

5 HEV 感染造成肾脏损伤

临床调查发现,肾移植患者在 HEV 感染期间,肾小球滤过率显著降低^[20]。肾活检显示 HEV 患者出现肾小管坏死^[21] 和膜性肾病^[22] 等症状。

肾脏是人体重要排泄器官,其功能主要是过滤形成尿并排出代谢废物,调节体内电解质和酸碱平衡。Verschuuren 等^[21]于 1997 年首次报导一例与 HEV 感染相关急性肾小管坏死病例。2013 年,

Taton 等^[22]报导一名肾移植患者在 HEV 感染后出现肝炎和轻度肝门静脉纤维化,3 个月后发生肾病综合征,其肾活检结果显示为膜性肾病、肾间质纤维化和肾小管萎缩。利巴韦林治疗 2 个月后 HEV 被完全清除,随后肾病综合征得到迅速缓解^[22]。调查还发现 HEV 感染会影响患者体内氨基酸正常代谢,导致血浆及尿液中 L-脯氨酸、甘油和丙酮水平升高,1-甲基烟酰胺等其他代谢物水平下降,表明戊型肝炎患者更易发生乳酸酸中毒和酮症^[20]。2016 年 Geng 等^[23]报道在 1 例慢性戊型肝炎患者和 3 例急性戊型肝炎患者尿液中均检测到 HEV RNA 存在。此外,将感染 HEV 的食蟹猕猴肾组织进行免疫组化,发现 HEV 可在肾脏中复制,并造成严重的肾间质淋巴细胞浸润及肾小管炎^[23]。

6 HEV 感染造成肌肉骨骼系统损伤

近年研究发现 HEV 感染可导致多种肌肉骨骼系统疾病,如骨骼肌损伤^[24]、肌纤维坏死^[25]和严重坏死性肌炎^[26]等。Kitazawa 等^[24]于 2003 年首次报导 HEV 感染患者肌酸激酶(creatine kinase, CK)水平升高,揭示 HEV 感染可能会造成肌肉损伤。1 名伴有格林-巴利综合征肝移植患者,在 HEV 感染期间 CK 水平显著升高,其左二头肌活检结果显示肌源性改变,10% 肌纤维坏死及明显的炎症迹象^[26]。在另 1 名因肌肉炎、急性戊型肝炎和肾功能衰竭引起肌无力性瘫痪患者的肌肉活检中同样观察到肌纤维坏死,及肌内膜和肌束膜弥漫性淋巴细胞及单核细胞浸润^[25]。这两名患者在利巴韦林治疗后均恢复正常,表明 HEV 感染是造成肌炎的主要原因。猪肉中检测到 HEV RNA 存在,并且食用生猪肉导致 HEV 感染,进一步说明肌肉是 HEV 侵犯的器官^[9,25-26]。

7 HEV 感染造成男性生殖系统损伤

病原体感染是导致男性生殖系统损伤的主要原因^[4]。本课题组^[4]于 2017 年首次在少精症和精子活力低下的不育男性精液中检测到 HEV RNA (52/185, 28.11%) 的存在,其阳性率远高于普通人群 (0.58%),表明 HEV 可以感染精子并造成精子质量下降。随后,我们在 HEV 感染的恒河猴睾丸和附睾中检测到 HEV RNA 存在,并用免疫荧光法将病毒定位于精原细胞、附睾平滑肌、尾部纤毛细胞和附睾管腔内精子,表明 HEV 可在睾丸和附睾中复制^[4]。

睾丸病理分析结果显示,HEV 感染后睾丸生精上皮细胞被破坏,精原细胞、初级精母细胞、次级精母细胞和支持细胞的数量明显减少。Soomro 等^[27]利用 HEV 感染蒙古沙鼠同样证实 HEV 可在睾丸中复制,并观察到生精小管空泡化、生殖细胞脱落和坏死等病理现象,进一步确认 HEV 感染可造成男性生殖系统损伤。此外,HEV 感染造成睾丸间质细胞减少从而降低血清睾酮水平^[4]。然而,目前 HEV 能否通过性传播给伴侣,还需进一步研究。

8 总结和展望

综上所述,HEV 可侵犯多个器官,如胃肠道、胎盘和肾脏等,并造成该器官的病理性损伤。此外,HEV 感染可能还与胰腺炎^[28]、溶血性贫血^[29]和甲状腺炎^[30]等疾病相关。但由于相关病例报道较少,所以 HEV 是否侵犯胰腺和甲状腺等器官尚不明确。由于戊型肝炎感染者多表现为亚临床症状,极易造成误诊或漏诊。若患者出现非戊型肝炎典型症状,如肠胃不适、格林-巴利综合征、神经痛性肌萎缩、肾功能衰竭、肌肉骨骼损伤和男性不育等,应考虑是否存在 HEV 感染,以便早期治疗和采取控制措施,避免产生更严重后果。同时通过安全饮水、妥善处理人类排泄物等多方面切断传染源,预防 HEV 感染。

现阶段国内外针对急性戊型肝炎的临床诊断主要以酶联免疫吸附法检测患者血清中抗-HEV IgM。然而,由于戊型肝炎 ELISA 诊断试剂盒灵敏度和特异度均不足,容易造成漏诊和假阳性^[31];虽然利用巢式 PCR 可在急性 HEV 感染患者血清或粪便中检测到 HEV RNA,但在黄疸发生 2 周后通常无法检测,且 PCR 检测程序昂贵、繁琐和耗时、易污染^[12]。未来需进一步深入研究,提高戊型肝炎 ELISA 诊断试剂盒的灵敏度和特异度,优化 PCR 法检测 HEV RNA 的程序。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明: 杨伟敏: 论文撰写; 司徒健文: 论文校对; 黄芬: 论文校对、经费支持

参考文献

- [1] Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005 [J]. *Hepatology*, 2012, 55(4): 988-997. DOI: 10.1002/hep.25505.
- [2] Pérez-Gracia MT, Suay-García B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E and pregnancy: current state [J]. *Rev Med Virol*, 2017, 27(3): e1929. DOI: 10.1002/rmv.1929.

- [3] Kamar N, Izopet J, Dalton HR. Chronic hepatitis e virus infection and treatment [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2013, 3 (2) : 134-140. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.05.003.
- [4] Huang F, Long FY, Yu WH, et al. High prevalence of hepatitis E virus in semen of infertile male and causes testis damage [J]. *Gut*, 2017, 0;1-2. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314884.
- [5] Zhou XY, Huang F, Lei X, et al. Hepatitis E virus infects neurons and brains [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215 (8) : 1197-1206. DOI: 10.1093/infdis/jix079.
- [6] Malcolm P, Dalton H, Hussaini HS, et al. The histology of acute autochthonous hepatitis E virus infection [J]. *Histopathology*, 2007, 51 (2) : 190-194. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02756.x.
- [7] Kumar A, Devi SG, Kar P, et al. Association of cytokines in hepatitis E with pregnancy outcome [J]. *Cytokine*, 2014, 65 (1) : 95-104. DOI: 10.1016/j.cyto.2013.09.022.
- [8] Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358 (8) : 811-817. DOI: 10.1056/NEJMoa.0706992.
- [9] Said B, Ijaz S, Kafatos G, et al. Hepatitis E Outbreak on Cruise Ship [J]. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15 (11) : 1738-1744. DOI: 10.3201/eid1511.091094.
- [10] Jia ZY, Yi Y, Liu JH, et al. Epidemiology of hepatitis E virus in China: results from the Third National Viral Hepatitis Prevalence Survey, 2005-2006 [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (10) : e110837. DOI: 10.1371/journal.pone.0110837.
- [11] Choi C, Chae C. Localization of swine hepatitis E virus in liver and extrahepatic tissues from naturally infected pigs by in situ hybridization [J]. *Journal of hepatology*, 2003, 38 (6) : 827-832. DOI: 10.1016/s0168-8278(03)00115-6.
- [12] Aggarwal R, Goel A. Advances in hepatitis E - I; Virology, pathogenesis and diagnosis [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10 (9) : 1053-1063. DOI: 10.1080/17474124.2016.1185362.
- [13] Bradanini L, Youkee D, Fabris P, et al. Acute hepatitis E virus infection in a migrant population in North East Italy: A retrospective analysis [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2017, 20; 37-42. DOI: 10.1016/j.tmaid.2017.03.014.
- [14] Shinde NR, Patil TB, Deshpande AS, et al. Clinical profile, maternal and fetal outcomes of acute hepatitis e in pregnancy [J]. *Ann Med Health Sci Res*, 2014, 4 (2) : 133-139. DOI: 10.4103/2141-9248.138033.
- [15] Bose PD, Das BC, Hazam RK, et al. Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta [J]. *Journal of General Virology*, 2014, 95 (Pt 6) : 1266. DOI: 10.1099/vir.0.063602-0.
- [16] Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus [J]. *Lancet*, 1995, 345 (8956) : 1025-1026. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)90761-0.
- [17] Zheng XQ, Yu L, Xu QM, et al. Guillain-Barre syndrome caused by hepatitis E infection: case report and literature review [J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18 (1) : 50. DOI: 10.1186/s12879-018-2959-2.
- [18] Van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P, et al. Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy [J]. *Neurology*, 2017, 89 (9) : 909-917. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004297.
- [19] Shi RH, Soomro MH, She RP, et al. Evidence of Hepatitis E virus breaking through the blood - brain barrier and replicating in the central nervous system [J]. *J Viral Hepat*, 2016, 23 (11) : 930-939. DOI: 10.1111/jvh.12557.
- [20] Munshi SU, Taneja S, Bhavesh NS, et al. Metabonomic analysis of hepatitis E patients shows deregulated metabolic cycles and abnormalities in amino acid metabolism [J]. *J Viral Hepat*, 2011, 18 (10) : e591-e602. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01488.x.
- [21] Verschuuren EAM, Haagsma EB, Zijlstra JG, et al. Non-oliguric acute renal failure associated with hepatitis E [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12 (4) : 799-801. DOI: 10.1093/ndt/12.4.799.
- [22] Taton B, Moreau K, Lepreux S, et al. Hepatitis E virus infection as a new probable cause of de novo membranous nephropathy after kidney transplantation [J]. *Transpl Infect Dis*, 2013, 15 (6) : E211-E215. DOI: 10.1111/tid.12143.
- [23] Geng YS, Zhao CY, Huang WJ, et al. Detection and assessment of infectivity of hepatitis E virus in urine [J]. *Journal of hepatology*, 2016, 64 (1) : 37-43. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.034.
- [24] Kitazawa T, Ota Y, M Suzuki, et al. Acute hepatitis E with elevated creatine phosphokinase [J]. *Intern Med*, 2003, 42 (9) : 899-902. DOI: 10.2169/internalmedicine.42.899.
- [25] Mengel AM, Stenzel W, Meisel A, et al. Hepatitis E-induced severe myositis [J]. *Muscle Nerve*, 2016, 53 (2) : 317-320. DOI: 10.1002/mus.24959.
- [26] Bello AD, Arné-Bes MC, Lavayssière L, et al. Hepatitis E virus-induced severe myositis [J]. *Journal of hepatology*, 2012, 57 (5) : 1152-1153. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.05.010.
- [27] Soomro MH, Shi RH, She RP, et al. Molecular and structural changes related to hepatitis E virus antigen and its expression in testis inducing apoptosis in Mongolian gerbil model [J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24 (8) : 696-707. DOI: 10.1111/jvh.12690.
- [28] Mohindra S, Ghoshal UC, Saraswat VA, et al. Sa1354 Acute Pancreatitis Associated With Acute Hepatitis E: A Series of 16 Patients [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144 (5) : S-272. DOI: 10.1016/S0016-5085(13)60959-2.
- [29] Tomar LR, Aggarwal A, Jain P, et al. Acute viral hepatitis E presenting with haemolytic anaemia and acute renal failure in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency [J]. *Trop Doct*, 2015, 45 (4) : 245-246. DOI: 10.1177/0049475514559959.
- [30] Hui AY, Chan HL, Chan FK, et al. Fulminant hepatic failure in a patient with inactive HBsAg carrier state, acute hepatitis E and thyrotoxicosis [J]. *Hepatology Research*, 2003, 27 (3) : 248-251. DOI: 10.1016/s1386-6346(03)00234-1.
- [31] Shrestha AC, Flower RLP, Seed CR, et al. A Comparative Study of Assay Performance of Commercial Hepatitis E Virus Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kits in Australian Blood Donor Samples [J]. *J Blood Transfus*, 2016, 2016 (6) : 1-6. DOI: 10.1155/2016/9647675.

(收稿日期:2018-07-26)

(本文编辑:陈培莉)