

# 戊型肝炎诊断、预防及治疗新进展

张 军, 吴 婷, 夏宁邵

**[摘要]** 戊型肝炎由 HEV 感染导致, 是全球最主要的病毒性肝炎之一。传统的观念认为戊型肝炎只流行于发展中国家, 而随着研究的逐步深入, 人们已经认识到戊型肝炎是一种分布于全球并能带来严重负担的疾病。近年来, 随着可靠的诊断试剂和戊型肝炎疫苗的成功上市, 相关研究及防控进入了一个新时代。

**[关键词]** 戊型肝炎; 戊型肝炎病毒; 感染; 流行病学研究

**[中国图书资料分类号]** R512.65; R181.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-8134(2013)02-0089-04

## Recent advances in diagnosis, prevention and treatment of hepatitis E

ZHANG Jun, WU Ting, XIA Ning-shao\*

National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in infectious diseases, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361100, China

\*Corresponding author, E-mail: nsxia@xmu.edu.cn

**[Abstract]** Hepatitis E, caused by HEV infection, is one of the major types of viral hepatitis. This disease used to be considered prevalent only in developing countries, however, with the further study, it has been recognized that hepatitis E is a disease which shows a broad distribution worldwide and leads to serious burdens. In recent years, as reliable diagnostic reagents and a hepatitis E vaccine have been granted a marketing authorization, we are entering a new era in the research, prevention and control of hepatitis E.

**[Key words]** hepatitis E; hepatitis E virus; infection; epidemiologic studies

戊型肝炎(戊肝)是全球最主要的病毒性肝炎之一。据 WHO 在 2011 年估计, 全球每年新发戊肝约 3400 万例, 其中死亡 30 万例, 并可导致 5200 个孕妇流产<sup>[1]</sup>。在南亚、东南亚、中亚、中东、西非和北非均有过万人以上的戊肝大暴发报道<sup>[2]</sup>。最近的研究显示, 在欧洲和亚太发达地区, 无疫区旅行史的本土戊肝病例时有发生, 并偶有小范围的戊肝暴发报道。2009 年 7 月, 国务院颁布《食品安全法实施条例》, 首次明确规定食品从业人员体检时须检测戊肝。随着人们对戊肝认识的日益深入, 其重要性越来越突出。

### 1 病原学

HEV 为大小 27~34 nm 的单股正链无包膜 RNA 病毒, 基因组全长约 7.2 kb, 含 3 个非连续及部分重叠的开放阅读框(open reading frame, ORF), 分别为 ORF1、ORF2 和 ORF3, 编码所有的结构性或非结构性蛋白<sup>[3]</sup>。其中 ORF2 编码主要结构蛋白, 组成病毒衣壳, 衣壳外表面是病毒优势中和表位的聚集区, 也是宿主识别的关键区域。

HEV 在 -70~8 °C 不稳定, 但在液氮中极为稳定。在生肉或未完全熟的肉制品里, HEV 仍可保持感染性。带病毒的猪肝以 56 °C 加热 1 h 或 71 °C 加热 10 min 后病毒仍能存活; 以 71 °C 水浴加热 20 min, 大

火炒(191 °C, 内部温度 71 °C)5 min 或沸水煮 5 min 均可彻底灭活病毒。

与人类疾病有关的 HEV 分为 4 个基因型, 代表株分别为缅甸株、墨西哥株、美国株和中国台湾株<sup>[4]</sup>。HEV-1 和 HEV-2 的自然感染目前仅见于人类(人源型), 而 HEV-3 和 HEV-4 的自然宿主还包括猪及多种野生哺乳动物(人畜共患型)。迄今已知的戊肝大流行仅与 HEV-1 或 HEV-2 有关, 而 HEV-3 或 HEV-4 主要引起散发性戊肝, 偶尔引起食源性小暴发。各基因型 HEV 均属于同一个血清型, 在血清学诊断和疫苗应用中无须特别考虑基因型差异导致的偏差。

### 2 流行病学

**2.1 传染源** 潜伏期末期/急性期早期的戊肝患者和隐性感染者可成为 HEV 的传染源。HEV-3/HEV-4 除了感染人体外还可感染其他多种动物宿主<sup>[5]</sup>。其中, 猪是 HEV 重要的自然宿主及传染源, 这与其极高的感染率和与人群的密切接触有关。

**2.2 传播途径** 已知的 HEV 传播途径包括消化道传播、输血传播、垂直传播和密切接触传播。消化道传播是最常见途径, 包括因粪便污染生活用水而造成的水源传播; 由感染 HEV 的动物内脏或肉制品、粪便或水源污染食物以及刀具和案板等厨具生熟不分导致的食源传播等。

**2.3 人群易感性** 人体对 HEV 普遍易感, 各年龄段人群均可感染发病。食品从业人员(包括畜牧养殖者和餐饮业人员)、军人、野外工作者、大学生和疫

**[基金项目]** 国家自然科学基金杰出青年基金(30925030); 国家高技术研究发展计划(863 计划)(2006AA02A209); 国家“十一五”科技重大专项(2009ZX10004-704)

**[作者单位]** 361100 厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心(张军、吴婷、夏宁邵)

**[通讯作者]** 夏宁邵, E-mail: nsxia@xmu.edu.cn

区务工或商务旅行者等人群由于有更多机会接触病原体而具有较高的 HEV 感染风险。人体感染 HEV 后可产生保护性抗体并持续 20 年以上。具有 HEV 抗体的人群再次感染 HEV 的风险较低,感染后绝大多数为隐性感染或仅出现轻微症状,预后良好<sup>[6]</sup>。

**2.4 流行特征** 近 10 年来,西方发达国家出现大量无疫区旅行史的本土病例,发现了多种 HEV 感染相关的严重并发症及肝外症状,且在世界各地的驯养和野生动物身上不断发现天然感染的 HEV<sup>[7]</sup>。目前,全球戊肝流行可分为 2 种明显不同的模式,分别与人源型戊肝和人畜共患型戊肝的流行有关<sup>[8-10]</sup>。

**2.4.1 人源型戊肝** 主要流行于公共卫生保障不足的欠发达地区,主要由 HEV-1 引起,HEV-2 感染仅见于墨西哥和非洲部分地区。在南亚和非洲,每隔几年常会在大暴雨和洪水季节(或炎热干燥的夏季)后出现因生活用水被粪便污染导致的戊肝大流行,持续时间从几周到超过 1 年不等,常累及逾万人,男性发病数常是女性的 2~5 倍。水源性戊肝流行主要影响青壮年,15~35 岁年龄段发病率最高,病死率为 1%~3%;孕妇病死率极高(10%~25%),大多出现于妊娠中晚期,直接死因常为急性重型肝炎和分娩并发症(如子痫或大出血)<sup>[8]</sup>。2007 年乌干达发生的戊肝大暴发中,2 岁以下的婴幼儿病死率高达 13%<sup>[11]</sup>。

**2.4.2 人畜共患型戊肝** 分布于世界各地,主要表现为散发及食源性小暴发,尚未见大规模暴发的报道。绝大多数发达地区的本土戊肝病例与 HEV-3 感染有关。在日本和中国台湾地区,HEV-3 和 HEV-4 感染均有发生。在欧洲,HEV-3 感染导致的戊肝已成为最常见的急性肝炎。美国全国血清流行病学调查显示,1988—1994 年一般人群中的戊肝抗体阳性率为 21%<sup>[12]</sup>,但只有极少的戊肝病例被报道,可能与美国目前尚无商品化的 HEV 诊断试剂有关。在欧美的研究结果显示,有相当一部分被诊断为药物性肝炎的患者为 HEV 感染<sup>[13]</sup>。食源性传播是人畜共患型戊肝的主要传播途径,人畜共患型 HEV 感染多为隐性,不到 5% 的感染者会出现临床症状,通常为持续 4~6 周的自限性疾病<sup>[6]</sup>。与人源型戊肝主要发生在青壮年明显不同,人畜共患型常见于中老年。

我国人源型和人畜共患型戊肝并存,国家卫生部传染病报告系统的统计显示我国戊肝发病数上升趋势明显,截至 2012 年 11 月已超过甲型肝炎,成为急性肝炎的第一大病因<sup>[14]</sup>。近 20 年来,随着我国整体公共卫生状况的明显改善,主要流行株逐渐从

HEV-1 转变为 HEV-4,以散发病例和偶发的食源性小暴发为主,全年散发。但在冬、春季有一个小高峰,患者多为中老年男性。江苏省一项研究显示,散发戊肝病例中 90% 以上与 HEV-4 有关,其余由 HEV-1 引起。一般人群中 HEV 抗体阳性率约为 40%,HEV 年感染率为 1%~2%,其中约 2% 感染者出现较明显的急性肝炎症状<sup>[6]</sup>。上海市周边地区曾发现 HEV-3 感染病例,从部分养猪场也分离到了 HEV-3,提示国外流行毒株可能随着种猪交易进入我国<sup>[15]</sup>。此外,2011 年意大利发生了一起 HEV-4 感染引起的戊肝暴发,其基因序列与中国株高度同源<sup>[16]</sup>。这些发现提示,有必要在猪的进出口检疫环节采取适当监测措施。

### 3 诊 断

戊肝的诊断依据包括流行病学史、临床症状和体征以及实验室诊断结果<sup>[17]</sup>。

**3.1 流行病学** 在我国戊肝以散发病例和偶发的食源性小范围暴发出现,目前还未找到散发戊肝病例的特异性危险因素,但对有些危险因素的了解将有助于戊肝的诊断,如患者的职业(如兽医、畜牧业及屠宰业等),患者在发病前是否接触戊肝患者,是否有在外就餐,是否食用未充分熟透的肉制品,做菜时生熟食品是否分开,是否饮用或使用未经适当处理的河水等,在发病前是否接受输血,以及是否前往疫区等。

**3.2 临床特征和体征** 戊肝潜伏期为 2~9 周,平均约 40 d,大部分呈自限性,临床表现与其他急性病毒性肝炎相似。初始症状无特异性(如虚弱、纳差、肌肉痛、关节痛和呕吐),部分患者出现黄疸、瘙痒和尿色变深,伴随转氨酶、胆红素、碱性磷酸酶和  $\gamma$ -谷氨酰基转移酶升高。越来越多的研究发现,HEV 感染会引起多种严重并发症,包括慢加急性肝病、肝外征候和慢性肝炎。慢加急性肝病是指已有基础肝病史的患者突然出现肝衰竭、腹水和肝性脑病,这些症状通常比急性肝炎更严重,有时会进展为急性重型肝炎。曾报道的戊肝肝外并发症包括胰腺炎、关节炎、再生障碍性贫血,以及神经系统并发症如格林-巴利综合征、贝尔麻痹、多(发性)神经根病和精神错乱。我国虽然尚未发现戊肝慢性化病例,但欧美研究发现重度免疫低下的个体如器官移植受者、化疗患者及 AIDS 患者感染 HEV 后易出现慢性化。

### 3.3 实验室诊断

**3.3.1 肝功能** 戊肝患者短期内可突然出现 ALT 和 AST 升高,且升高幅度较慢性肝炎明显,通常不

低于 2.5 倍正常值上限。与甲型肝炎相比,戊肝患者血清胆红素往往更高,凝血时间往往更长。

**3.3.2 病原学检测** HEV 急性感染的实验室检测指标包括抗 HEV IgM 阳性,抗 HEV IgG 阳性或含量 4 倍及以上升高,血清和(或)粪便 HEV RNA 阳性<sup>[6]</sup>。一般情况下这 3 项指标的任何一项阳性都可作为 HEV 急性感染的临床诊断依据,如同时有 2 项指标阳性则可确诊。HEV 感染一般伴随着数周的 HEV 病毒血症和粪便排毒,因此 HEV RNA 的检出是 HEV 现症感染的最直接证据。抗 HEV IgM 在患者出现临床症状时大多能检测到,在恢复期迅速消退。IgG 抗体紧随 IgM 抗体出现且浓度迅速升高,并将持续数十年。

#### 4 治疗要点

戊肝尚无特异性治疗药物及方法,一般表现为自限性疾病,因此无须治疗或仅采取适当的对症支持性治疗。对于表现出严重症状的戊肝患者,无论是否合并慢性肝病,均可采用利巴韦林进行抗病毒治疗。对于存在既往慢性肝病的患者,如果出现由 HEV 感染导致的肝衰竭,则须考虑肝移植。目前尚无针对孕妇的治疗办法。对于合并慢性 HEV 感染的器官移植患者,须根据情况采取适当的方法进行病毒清除。

#### 5 预 防

与大多数粪-口传播的传染病一样,提供清洁饮用水及加强人畜排泄物的消毒处理是最重要的公共预防措施。然而,这些措施在疫区往往不易及时做到,如果疫情一旦形成,仅凭这些措施也难以迅速消除疫情。在 2007 年乌干达戊肝大流行中,尽管紧急提供了清洁饮水,并大量增加了公共厕所,疫情仍持续了近 2 年,并导致上万例感染。在 2004 年苏丹达尔富尔的戊肝暴发疫情中,对饮用水进行充分氯化也未能遏制疫情的蔓延<sup>[18]</sup>。

散发戊肝的确切来源常难以确认,目前仍未发现主要的单一危险因素,而是多种 HEV 可能感染途径并存,在绝大多数情况下传播过程尚不完全清楚,因此制定针对性的防控策略十分困难。但是,加强饮食从业人员健康体检,加强人畜排泄物处理,严格执行生熟食分开,保证肉制品烹调充分等措施通常被认为可降低戊肝发病风险。HEV 可通过血液制品传播,是否有必要对献血者进行 HEV 感染的筛查值得进一步研究。对戊肝患者应注意适当隔离,饮食行业从业人员应定期进行 HEV 近期感染检查,并在感染期调离接触饮食的工作岗位。

接种疫苗是个体防护的最直接和最有效的手段<sup>[19]</sup>。戊肝疫苗已于 2012 年在我国上市<sup>[20]</sup>。从公共卫生的角度来看,有必要加强对饮食行业从业人员、无偿献血者及孕妇看护保健人员的疫苗接种。从易感人群的个体防护角度来看,前往非洲、中东和南亚等戊肝高流行地区的务工人员、旅行者、维和部队官兵、准备怀孕的妇女、已有基础性肝损伤人群和中老年人等如感染 HEV 后易出现严重后果的人群,也有必要进行疫苗接种。

#### 6 展 望

戊肝是长期被忽视的一种重要病毒性肝炎。过去 10 年中,随着研究的深入和诊断技术的进步,国内外对这一疾病的理解和认识出现了重大变化。戊肝已从仅仅流行于欠发达地区的“穷人病”,发展为分布于全球并造成重要疾病负担的“常见病”。目前我国的临床实践中,戊肝诊断率与实际感染率严重不符。有研究显示,近 10 年来卫生部疫情监测数据中戊肝报告病例的增长和我国市场上戊肝诊断试剂盒使用量的增长密切相关,而目前国内戊肝诊断试剂盒的销量仅为甲型肝炎试剂的 1/5,提示仍有大量的戊肝病例被漏诊<sup>[21]</sup>。如何有效地加强戊肝的诊断、预防和治疗,值得当前我国医务工作者尤其是传染病医师认真思考并付诸于医学实践。

#### 【参考文献】

- [1] WHO. Viral hepatitis in the WHO south-east Asia region[M]. India: regional office for south-east Asia, 2011.
- [2] Aggarwal R. The global prevalence of hepatitis E virus infection and susceptibility: a systematic review[EB/OL]. [2012-11-10]. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO\\_IVB\\_10.14\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.14_eng.pdf).
- [3] Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus[J]. *Virus Res*, 2011, 161(1):47-58.
- [4] Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, et al. Virus taxonomy, VIIIth report of the ICTV[M]. London: Elsevier/Academic Press, 2005: 853-857.
- [5] Meng XJ. From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety[J]. *Virus Res*, 2011, 161(1):23-30.
- [6] Zhang J, Li SW, Wu T, et al. Hepatitis E virus: neutralizing sites, diagnosis, and protective immunity[J]. *Rev Med Virol*, 2012, 22(5):339-349.
- [7] Labrique A, Kuniholm M, Nelson K. The global impact of hepatitis E: new horizons for an emerging virus[M]. Washington(DC): ASM Press, 2010:53-93.
- [8] Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E[J]. *Lancet*, 2012, 379(9835):2477-2488.
- [9] Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(13):1237-1244.
- [10] Teshale EH, Hu DJ, Holmberg SD. The two faces of hepatitis E virus[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(3):328-334.
- [11] Teshale EH, Howard CM, Grytdal SP, et al. Hepatitis E epidemic, Uganda[J]. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16(1):126-129.

- [12] Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, *et al.* Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994[J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(1):48–56.
- [13] Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, *et al.* Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5):1665–1672.
- [14] 中华人民共和国卫生部. 卫生部发布 2012 年 11 月全国法定传染病疫情[EB/OL]. [2012–11–10]. <http://www.moh.gov.cn/mohjbyfkz/s2907/list.shtml>.
- [15] Zhang W, He Y, Wang H, *et al.* Hepatitis E virus genotype diversity in eastern China[J]. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16(10):1630–1632.
- [16] Garbuglia AR, Scognamiglio P, Petrosillo N, *et al.* Hepatitis E virus genotype 4 outbreak, Italy, 2011[J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(1):110–114.
- [17] 中国医师协会感染科医师分会. 戊型肝炎病毒性肝炎诊疗规范[J]. *中华临床感染病杂志* 2009, 2(5):260–263.
- [18] Teshale EH, Hu DJ. Hepatitis E: epidemiology and prevention[J]. *World J Hepatol*, 2011, 3(12):285–291.
- [19] Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, *et al.* Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomized, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9744):895–902.
- [20] 张玲霞,王永怡,陈玉琪,等. 2012 年传染病热点回顾[J]. *传染病信息* 2013, 26(1):10–13.
- [21] Zhao Q, Zhang J, Wu T, *et al.* Antigenic determinants of hepatitis E virus and vaccine-induced immunogenicity and efficacy[J]. *J Gastroenterol*, 2013, 48(2):159–168.

(2012–12–02 收稿 2013–01–16 修回)  
(责任编辑 李 军 本文编辑 陈玉琪)

#### (上接第 88 页)

- for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2001, 358(9286):958–965.
- [18] Boonstra A, van der Laan LJ, Vanwolleghem T, *et al.* Experimental models for hepatitis C viral infection[J]. *Hepatology*, 2009, 50(5):1646–1655.
- [19] Jacobson IM, Mchutchison JG, Dusheiko G, *et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(25):2405–2416.
- [20] Sherman KE, Flamm SL, Afdhal N H, *et al.* Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11):1014–1024.
- [21] Zeuzem S, Andreone P, Pol S, *et al.* Telaprevir for retreatment of HCV infection[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(25):2417–2428.
- [22] Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, *et al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(13):1207–1217.
- [23] Poordad F, Mccone JJ, Bacon BR, *et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(13):1195–1206.
- [24] 李元元,徐向升,于双杰,等. Telaprevir 联合治疗慢性丙型肝炎新进展[J]. *肝脏* 2012, 17(7):521–523.
- [25] 杨臻峥. 抗丙型肝炎病毒药 Boceprevir[J]. *药学进展* 2011, 35(7):332–333.
- [26] Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, *et al.* Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(3):216–224.
- [27] 徐鹤. 基因 1 型丙型肝炎抗病毒药物的初步研究[J]. *临床肝胆病杂志* 2012, 28(12):892.
- [28] Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, *et al.* Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(1):34–44.
- [29] Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, *et al.* Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(1):45–53.
- [30] Penin F, Dubuisson J, Rey FA, *et al.* Structural biology of hepatitis C virus[J]. *Hepatology*, 2004, 39(1):5–19.
- [31] Pan Q, Peppelenbosch MP, Janssen H L, *et al.* Telaprevir/boceprevir era: from bench to bed and back[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(43):6183–6188.
- [32] 饶慧瑛,魏来. 慢性丙型肝炎直接抗病毒药物的研究进展和应用前景[J]. *传染病信息* 2012, 25(2):83–86.
- [33] 徐东平,李进. 慢性丙型肝炎抗病毒治疗研究最新进展[J]. *传染病信息* 2013, 26(1):21–24.
- [34] 魏来. 宿主基因和直接抗病毒药物 丙型肝炎个体化治疗的新时代[J]. *传染病信息* 2012, 28(2):65–67.
- [35] Chung RT. A watershed moment in the treatment of hepatitis C[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(3):273–275.
- [36] Jensen DM. A new era of hepatitis C therapy begins[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(13):1272–1274.

(2013–01–11 收稿 2013–03–05 修回)  
(责任编辑 王永怡 本文编辑 王 姝)