

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.05.047

戊型肝炎治疗的进展*

顾红霞 杨颖卓 刘文娟 陶蕾 吴霞[△]

(哈尔滨医科大学附属第二临床医院 黑龙江 哈尔滨 150080)

摘要: 戊型肝炎(Hepatitis E, HE)是常见的急性病毒性肝炎之一,它由戊型肝炎病毒(Hepatitis E virus, HEV)感染引起。患者以中青年以及老年人居多,老年人、孕妇和肝脏疾病患者若感染 HEV 可能引发重症肝炎且病死率高。孕妇感染戊型肝炎病毒后,病死率可高达 20% -30%^[1,2]。戊型肝炎呈全球性分布,以散发多见,流行主要发生在亚洲、非洲和中美洲的发展中国家。1986-1988 年新疆南部地区发生的戊型肝炎水型流行是迄今世界上最大一次流行,共计发病 119 280 例,死亡 707 例^[3]。近些年来包括美国、日本、中国和印度等在内的一些发达及发展中国家或地区,戊型肝炎发病率有逐渐上升趋势,重型肝炎发病率和病死率逐年增加。控制该病已刻不容缓,但目前临床上还没有戊型肝炎标准化的治疗方案,本文针对戊型肝炎治疗方面进行介绍。

关键词: 戊型肝炎;干扰素 α ;利巴韦林;人工肝

中图分类号: R512.65 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)05-982-03

Progress in Study of Hepatitis E Treatment*

GU Hong-xia, YANG Ying-zhuo, LIU Wen-juan, TAO Lei, WU Xia[△]

(Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150080, China)

ABSTRACT: Hepatitis E (HE) is one of the common acute viral hepatitis, which is caused by a disease-causing hepatitis E virus (Hepatitis E virus, HEV). With high incidence in young, middle-aged and old people, HEV can lead to fatal hepatitis and high mortality in old people, pregnant women and hepatic disease patients, and the mortality can be as high as twenty percent to thirty percent in pregnant women. HE is a worldwide but sporadic disease commonly, which is epidemic in the developing countries of Asia, Africa and the Central America primarily. Up to now, the greatest epidemic outbreaks of HE occurs at the south of Xinjiang in 1986 to 1988, up to 119,280 people were infected, and 707 people died among them. In recent years, there has been a gradually increasing tendency for the morbidity of HE in some of the developed and developing countries or regions including America, Japan, China, India and so on. The morbidity and mortality of severe hepatitis have increased with years. There is no time to delay to control the disease, but the standardized treatment is scarce clinically at present. This article will introduce some effective treatment methods of HE.

Key words: Hepatitis E; IFN- α ; Ribavirin; Artificial liver support system

Chinese Library Classification(CLC): R512.65 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)05-982-03

戊型肝炎病毒(Hepatitis E virus, HEV)属于戊型肝炎病毒科、戊型肝炎病毒属,病毒体为二十面体对称性球形颗粒且无包膜,基因组为单股正链 RNA,长 7.2 kb-7.6 kb。HEV 感染主要通过“粪-口”途径传播,也有报道显示其可能通过输血传播^[4,5]或垂直传播^[6]导致戊型肝炎(Hepatitis E, HE)的发生。

HEV 感染后的潜伏期约为 10-60 天,平均为 40 天,绝大部分人群感染是急性自限性过程,但在免疫力低下者中感染 HEV 能够见到发展为慢性 HE 的报道。接受器官移植的患者感染 HEV 后,不仅能发生慢性 HEV 感染,而且能见到肝炎后肝硬化的发生^[7]。Kamar^[8]等报道了 14 例器官移植术后接受免疫抑制治疗患者发生了急性 HEV 感染,并在血中检测出了 HEV RNA,但在对其感染后 6 到 24 个月进行的随访观察中发现其中 8 例转变为慢性 HE。机体免疫力恢复与提高有助于 HEV 的清除,例如当降低免疫抑制药物的使用剂量^[9,10]和 AIDS 患者应

用药物抗逆转录病毒治疗^[11]时,患者体内持续性感染的 HEV 能够被清除而使感染终止。目前尚没有治疗 HE 统一有效的标准,在常规卧床休息、合理饮食、保肝、退黄、降酶、对症等综合治疗基础上,国外报道显示干扰素- α 和利巴韦林清除 HEV 感染的效果比较好,国内目前尚没有针对 HEV 的抗病毒治疗研究报道,但国内报道显示人工肝治疗对 HEV 感染的患者有一定疗效。

1 干扰素- α (IFN- α)

干扰素- α 是一类有广谱抗病毒作用的糖蛋白,它可以激活宿主细胞的某些酶,降解病毒的 mRNA,抑制其蛋白质的合成、翻译和装配作用,在病毒感染的各个阶段均发挥一定的抗病毒效应,在防止其再感染和持续性感染中也有一定作用。以聚乙二醇干扰素- α -2a^[12,13],一周一次,每次 135 μ g,3 个月为一

* 基金项目:黑龙江省博士后基金项目(LRB2012-355)

作者简介:顾红霞(1988-),女,硕士,电话:15046681837, E-mail: guhongxia233@163.com

[△] 通讯作者:吴霞(1973-),主任医师,教授,博士,电话:13945076550, E-mail: wuspot@yahoo.com.cn

(收稿日期:2014-08-28 接受日期:2014-09-24)

疗程的方案,对1例肾移植和3例肝移植合并慢性HE的患者进行治疗,除其中1例肝移植患者停药后有HEV感染复发外,其余患者产生了持续性病毒学应答。说明将干扰素- α -2a应用于器官移植的慢性HE患者的抗病毒治疗,可取得一定的疗效。Elizabeth^[14]等应用聚乙二醇干扰素- α -2b,一周一次,每次60-100 μ g,治疗了2例单纯靠降低免疫抑制药物剂量后不能清除HEV感染的慢性HE的肝移植患者,经过16-20周的治疗患者血清中HEV RNA转阴,肝脏各项指标逐渐恢复正常,其中一例患者接受了1年的抗病毒治疗,该患者在治疗20周时血清中病毒转阴,肝酶完全正常。另一例患者在治疗第16周时病毒未再进一步降低而停止了抗病毒,但在其停止治疗4周后,血清中病毒转阴,肝功完全正常,这可能与免疫抑制药物剂量的进一步降低使机体免疫有所恢复有关。Alric^[15]等报道了1例未接受过免疫抑制药物治疗的毛细细胞性白血病合并慢性HEV感染的患者,该患者接受了聚乙二醇干扰素- α -2b治疗,一周一次,每次剂量为1 μ g/kg,疗程为3个月,在治疗4周时发生了完全病毒学应答。以上研究说明干扰素- α -2b也有一定的抗HEV作用。但是,应用干扰素抗HEV治疗的报道仅见于慢性HEV感染的患者中,未见急性HEV感染患者中聚乙二醇干扰素应用的报道,可能是由于在免疫力正常的人群,急性HEV感染常常不需要抗病毒治疗几乎都能自然清除HEV感染,而一些有症状的急性HEV感染患者在常规护肝对症等治疗基础上,几乎也都能自然清除HEV感染。在免疫抑制药物治疗的器官移植合并HEV感染患者中,干扰素治疗可以发生急性排斥反应,因此,干扰素不推荐用于心脏移植患者的抗HEV感染治疗。

2 利巴韦林(ribavirin)

利巴韦林又名三唑核苷、病毒唑,为广谱抗病毒药物,通过抑制病毒核酸的合成而发挥抗病毒作用。利巴韦林现广泛应用于丙型肝炎患者的联合治疗,丙型肝炎病毒与HEV同为RNA病毒,因此有学者对是否可以将其试用于HEV感染的治疗进行了研究。将利巴韦林以17 mg/(kg·d)的剂量给予1名心脏移植合并慢性HE患者连续口服3个月,治疗1个月后,患者转氨酶恢复正常,同时血清中HEV RNA转阴,2个月后血清与粪便中HEV RNA均转阴,治疗结束4个月后仍处于持续性病毒学应答中^[16]。另一项研究^[17]显示,在合并HEV慢性感染的1例接受肾脏和胰腺联合移植的患者以及1例原发性CD4⁺淋巴细胞减少症的患者中,以12 mg/(kg·d)的剂量,口服利巴韦林12周治疗,治疗2周后患者肝功均恢复正常,4周后血清中HEV RNA转阴,2-3个月后患者血液和粪便中HEV RNA均检测不到。上述研究表明,应用利巴韦林抗HEV治疗后,慢性HE患者体内HEV能够被有效地抑制,肝脏功能可得以恢复,利巴韦林用于慢性HEV感染患者的治疗,有一定的安全性和有效性。然而,利巴韦林治疗慢性HEV感染后,复发的情况也时有发生,因此治疗结束后还需要进行密切跟踪观察。6例^[18]肾脏移植合并慢性HEV感染的患者,以利巴韦林每天600-800 mg的剂量治疗3个月,治疗后所有患者HEV RNA均转阴,转氨酶水平恢复正常,但2例患者在利巴韦林治疗结束后出现了HEV感染复发。利巴韦林应用于一些急性重症HEV感染患者

的治疗,还可以明显加速病情恢复,有效缩短患者住院时间,减轻患者的经济负担等。Gerolami^[19]等报道了1例以利巴韦林600 mg的剂量,一天两次,治疗HEV急性感染者,治疗7天后,患者肝功明显好转,凝血酶原活动度恢复正常,21天后中止利巴韦林治疗,此时血清中HEV RNA几乎检测不到。小剂量的利巴韦林^[20]在急性HE合并急性肾衰患者中也可见到良好疗效,由于急性肾衰,他被给予利巴韦林200 mg隔日一次,疗程3个月,治疗1个月时HEV RNA就已经转阴。利巴韦林治疗的急性HEV感染患者,均没有发生HEV感染复发的情况,可能也与急性HEV感染的自限性有一定关系。但是由于已见报道的利巴韦林治疗的HEV感染患者的数据尚不充足,所以评价利巴韦林治疗的安全性、有效性、治疗后复发情况及利巴韦林治疗是否可以阻止严重HEV感染患者的肝衰竭进程等情况尚有待进一步研究与观察。

3 干扰素联合利巴韦林

干扰素与利巴韦林均有广谱抗病毒作用,有学者^[21]将二者联合应用于1例48岁,肝功持续异常的HEV感染的HIV患者的治疗,患者肝活检显示急性炎症和纤维化,给予聚乙二醇干扰素- α 每周135 μ g治疗6个月后,血清中病毒转阴,但其粪便中HEV仍然存在,在序贯给予利巴韦林每天1000 mg治疗6周后,由于出现了骨髓抑制,将利巴韦林剂量降为每天500 mg,继续治疗6周,治疗后患者的症状得到明显改善,肝功恢复正常,序贯治疗后3个月,肝活检显示肝脏炎症和纤维化程度降低。干扰素的重要不良反应如骨髓抑制在慢性HEV感染患者的治疗中时有出现,利巴韦林治疗过程中也偶可见到溶血反应,因此治疗前应严格进行全面的体格检查及实验室检查等,其抗病毒药物安全而高效的治疗剂量及预防复发等问题仍有待摸索。

4 人工肝支持系统(Artificial liver support system)

在内科综合治疗的基础上,人工肝治疗可以改善患者临床症状和存活率,缩短住院时间。国内研究^[22]显示,根据患者病情及经济情况选用不同人工肝治疗模式及不同的人工肝治疗次数治疗后,患者临床症状均有不同程度改善、肝功明显好转、病死率显著降低。人工肝^[23,24]治疗重型HE患者,与对照组相比患者临床症状也可明显改善,肝功及凝血酶原活动度显著提升。近年来,人工肝治疗已经广泛被用于严重肝功能障碍患者其中包括戊型肝炎患者^[25],但是由于人工肝治疗血制品需求量大,血液传播疾病风险,患者经济花费高,医院投资经费大等情况,其开展及应用仍存在一定限制。

5 结论

孕妇合并HEV感染后其病死率高,目前还没有针对孕妇感染HEV后抗病毒治疗疗效的报道,主要是与孕妇人群特殊,其选择抗病毒治疗药物应慎重有关。老年人各个器官功能有不同程度减退,HEV感染后重症率高,可能与老年人肝脏的代偿能力较差,在HEV感染后肝细胞炎症坏死的程度较大,而再生和修复的速度较慢有关。选择治疗方案之前应全面评估患者病情,根据患者具体情况采取合理的治疗措施。一直以来急性HE

患者的治疗仍以常规卧床休息、合理饮食、保肝、退黄、降酶、对症支持等为主。急性 HE 患者的抗病毒治疗指征、抗病毒药物的选择、剂量、疗程及其安全性及疗效评价有待进一步研究证实。慢性 HE 的抗病毒治疗病例报道目前主要来自欧洲,报道的慢性化感染者均为基因 3 型,可能与欧洲基因 3 型感染为主有关。其它基因型 HEV 感染是否引起人群慢性化及慢性化感染后是否抗病毒治疗有效及相应的具体抗病毒治疗方案仍然有待进一步研究。我国有关慢性戊型肝炎的情况尚不清楚,因此患者如果出现不明原因的肝功异常等,应该进行 HEV 的检测,若确定为 HEV 感染应及时密切观察及进行合理的治疗,以免造成 HEV 慢性感染。

参考文献(References)

- [1] Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, et al. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries [J]. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(11): 698-709
- [2] Bhatia V, Singhal A, Panda SK, et al. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? [J]. *Hepatology*, 2008, 48(5): 1577-1585
- [3] 庄辉. 戊型肝炎防治不容忽视 [J]. *中国实用内科杂志*, 2011, 31(2): 81-82
Zhuang Hui. Hepatitis E in the prevention and control can not be ignored [J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2011, 31(2): 81-82
- [4] Xia NS, Zhang J, Zheng YJ, et al. Transfusion of plasma from a blood donor induced hepatitis E in Rhesus monkey [J]. *Vox Sanguinis*, 2004, 86(1): 45-47
- [5] Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country [J]. *Transfusion Medicine*, 2006, 16(2): 79-83
- [6] 赵素元, 邹林樾, 杨忠礼, 等. 免疫组化法检测戊型肝炎肝内病毒抗原 [J]. *上海医学*, 1996, 19(6): 319-321
Zhao Su-yuan, Zou Lin-yue, Yang Zhong-li, et al. Detection of the expression of Hepatitis E virus antigens in hepatic tissue by immunohistochemical method [J]. *Shanghai Medical Journal*, 1996, 19(6): 319-321
- [7] Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, et al. Hepatitis E Virus-Related cirrhosis in kidney and Kidney-Pancreas-Transplant Recipients [J]. *American Journal of Transplantation*, 2008, 8(8): 1744-1748
- [8] Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 358(8): 811-817
- [9] Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, 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
- [10] Kamar N, Abravanel F, Selves J, et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation [J]. *Transplantation*, 2010, 89(3): 353-360
- [11] Kenfak-Foguena A, Schoni-Affolter F, Burgisser P, et al. Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland [J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(6): 1074-1078
- [12] Kamar N, Abravanel F, Garrouste C, et al. Three-month pegylated interferon-alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(8): 2792-2795
- [13] Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, et al. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(5): e30-e33
- [14] Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, van den Berg AP, et al. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b [J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(4): 474-477
- [15] Alric L, Bonnet D, Laurent G, et al. Chronic hepatitis E virus infection: successful virologic response to pegylated interferon-alpha therapy [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2010, 153(2): 135-136
- [16] Chaillon A, Sirinelli A, De Muret A, et al. Sustained virologic response with ribavirin in chronic hepatitis E virus infection in heart transplantation [J]. *The Journal of Heart Lung Transplant*, 2011, 30(7): 841-843
- [17] Mallet V, Nicand E, Sultanik P, et al. Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2010, 153(2): 85-89
- [18] Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(5): 1612-1618
- [19] Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, et al. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin [J]. *Journal of Clin Virol*, 2011, 52(1): 60-62
- [20] Peron JM, Dalton H, Izopet J, et al. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: A role for ribavirin? [J]. *Journal of Hepatology*, 2011, 54(6): 1323-4; author reply 1324-5
- [21] Dalton HR, Keane FE, Bendall R, et al. Treatment of chronic hepatitis E in a patient with HIV infection [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2011, 155(7): 479-480
- [22] 李智, 董丹丹. 人工肝支持系统治疗老年重型戊肝疗效分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2009, 25(5): 386-387
Li Zhi, Dong Dan-dan. The effectiveness analysis of artificial liver support system in treating severe hepatitis E among the elderly [J]. *Chinese Journal of Clinical Hepatology*, 2009, 25(5): 386-387
- [23] 苟卫, 陈美珠, 王燕玲, 等. 人工肝治疗戊型肝炎合并高胆红素血症 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2010, 26(4): 397-399
Gou Wei, Chen Mei-zhu, Wang Yan-ling, et al. The effect of artificial liver support system on the treatment of hepatitis E virus infection complicated by hyperbilirubinemia [J]. *Chinese Journal of Clinical Hepatology*, 2010, 26(4): 397-399
- [24] 陈美珠, 曾一清, 龚方. 人工肝支持治疗戊型肝炎的临床效果 [J]. *齐鲁医学杂志*, 2009, 24(1): 6-8
Chen Mei-zhu, Zeng Yi-qing, Gong Fang. The efficacy of artificial liver support system for Hepatitis E [J]. *Medical Journal of Qilu*, 2009, 24(1): 6-8
- [25] 周美芳, 丁卫芳, 陈丽慧. 人工肝支持系统治疗重型戊型肝炎的护理体会 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2010, 13(5): 388-389
Zhou Mei-fang, Ding Wei-fang, Chen Li-hui. Nursing Experience of artificial liver support system in treating severe hepatitis E [J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2010, 13(5): 388-389