

病毒性肝炎 HAV, HBV, HCV, HDV 和 HEV

重叠感染的研究

戴二黑 刘月梅 冯建荣 崔荣辉 马 艾

(河北省石家庄市第五医院, 石家庄 050021)

摘要 采用 ELISA 法检测了 108 例乙型肝炎病毒 (HBV) 感染者血清中的五种肝炎病毒——甲型 (HAV)、乙型 (HBV)、丙型 (HCV)、丁型 (HDV) 和戊型 (HEV) 肝炎病毒的标志物, 并采用 PCR 技术检测了患者血清 HBV DNA、HCV RNA 及 HDV RNA。结果五种肝炎病毒重叠感染者 35 例 (32.4%), 单纯 HBV 感染者 73 例 (67.6%)。HBV、HAV 二重感染率为 4.6%, HBV、HCV 二重感染率为 9.2%, HBV、HDV 二重感染率为 14.8%, HBV、HEV 二重感染率为 1.9%, HBV、HCV 和 HDV 三重感染率为 1.9%。HBV、HDV 二重感染者发生肝硬化 (LC) 的频率明显高于单纯 HBV 感染者 ($P < 0.01$)。在慢性乙肝和 LC 患者中, HBV、HCV 二重感染, HBV、HDV 二重感染和单纯 HBV 感染

者血清 HBcAg、HBV DNA 阳性率之间无显著差别。上述结果提示五型肝炎病毒重叠感染情况比较严重;HDV 感染可导致肝炎慢性化、肝组织损伤加重和肝硬化的发生。HCV 和 HDV 感染对 HBV 复制无明显影响。

关键词 甲肝病毒(HAV)、乙肝病毒(HBV)、丙肝病毒(HCV)、丁肝病毒(HDV)、戊肝病毒(HEV)、重叠感染

病毒性肝炎一般是由以下五种肝炎病毒所致,即甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)和戊型肝炎病毒(HEV)。HAV 和 HEV 所引起的急性肝炎大多数患者 3 个月内恢复健康,一般不发展成慢性。HBV 携带者重叠感染 HAV 和 HEV 后病情较重^[1]。在发达国家 HCV 感染率较高^[2],在我国 HCV 感染状况也非常严重^[1],它往往是通过输血而患肝炎的主要因素。HBV 重叠感染 HDV 常导致肝炎慢性化、重症化以及肝硬化(LC)的发生^[3]。目前有关这五种肝炎病毒重叠感染的报道不多,本研究从病原学方面探讨了 HBV 重叠感染 HAV、HCV、HDV 和 HEV 的流行状况,试图进一步阐明肝炎慢性化、肝组织损伤加重及肝硬化发生的机理。

1 材料和方法

1.1 对象

所选 108 例各型乙型肝炎和肝硬化患者是 1994 年 6 月~1995 年 3 月在我院住院的病人(表 1),诊断标准按 1990 年全国病毒性肝炎防治方案^[4]。

表 1 观察对象

各型乙肝	例数	男 / 女	平均年龄(岁)
AH	25	20 / 5	34.3 ± 14.6(6~58)
CPH	19	11 / 8	30.7 ± 12.1(17~60)
CAH	41	32 / 9	33.0 ± 14.3(3~66)
LC	23	20 / 3	49.7 ± 11.5(31~67)

AH: 急性肝炎 CPH: 慢性迁延型肝炎 CAH: 慢性活动型肝炎 LC: 肝硬化

1.2 检测方法

抗-HAV-IgM, HBV 标志物(HBV-M)

包括 HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc,抗-HCV 的检测采用 ELISA 法,试剂由上海科华公司提供。HDV 标志物(HDV-M)包括 HDAg、抗-HD 和抗-HD-IgM,采用北京市肝炎研究所生产的 ELISA 试剂检测。抗-HEV-IgM 的检测采用 ELISA 法,试剂由上海森雄科技实业有限公司提供。HBV DNA 和 HCV RNA 的检测分别采用聚合酶链反应(PCR)和逆转录-“套式”PCR 技术检测。试剂均由中科院北京科海医疗生物工程公司提供。HDV RNA 检测采用逆转录-PCR 技术检测,HDV 基因引物根据 Chao^[5]等报道的台湾株 HDV 基因组中的保守区序列设计引物,引物 1 为 5'-TGGGCAACATTCCGAGGGAC-3';引物 2 为 5'-TTCGGGTCGG-CATGGCAT-3'。由中科院北京科海医疗生物工程公司合成,限定扩增长度为 181bp。逆转录-PCR 及电泳分析同文献^[6]。

1.3 统计学方法

采用 χ^2 检验、四格表精确概率法和 t 检验分析。

2 结果

2.1 各型乙型肝炎患者血清 HAV、HCV、HDV 和 HEV 的感染状况

108 例各型乙型肝炎患者血清抗-HAV-IgM 阳性 5 例(4.6%),抗-HCV 阳性 12 例(11.1%),HDV-M 阳性 18 例(16.7%),抗-HEV-IgM 阳性 2 例(1.9%)。急性肝炎(AH)患者的抗-HCV 阳性率明显高于慢性迁延型肝炎(CPH) ($P=0.0251$);LC 患者的 HDV-M 阳性率明显高于 AH($P<0.025$)和 CPH($P=0.0042$);慢性活动型肝炎(CAH)患

者的 HDV-M 阳性率明显高于 CPH ($P=0.0373$),其他各型间无明显差别(表 2)。

表 2 各型乙肝患者血清 HAV、HCV、HDV 和 HEV 标志物检出情况

各型乙肝	例数	抗-HAV-IgM		抗-HCV		HDV-M		抗-HEV-IgM	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
AH	25	3	12.0	6	24.0	2	8.0	1	4.0
CPH	19	1	5.3	0	0	0	0	0	0
CAH	41	0	0	5	12.2	8	19.5	1	2.4
LC	23	1	4.4	1	4.4	8	34.8	0	0
合计	108	5	4.6	12	11.1	18	16.7	2	1.9

表 3 HAV、HBV、HCV、HDV 和 HEV 重叠感染的类型与 AH、CPH、CAH 和 LC

	病例数		AH		CPH		CAH		LC	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
HBV+HAV	5	4.6	3	60.0	1	20.0	0	0	1	20.0
HBV+HCV	10	9.2	5	50.0	0	0	4	40.0	1	10.0
HBV+HDV	16	14.8	1	6.3	0	0	7	43.8	8	50.0
HBV+HEV	2	1.9	1	50.0	0	0	1	50.0	0	0
HBV+HCV+HDV	2	1.9	1	50.0	0	0	1	50.0	0	0
HBV	73	67.6	14	19.2	18	24.7	28	38.4	13	17.8

表 4 慢性乙肝和肝硬化患者 HCV、HDV 感染对 HBV 复制的影响

	例数	HBeAg(+)		抗-HBe(+)		HBVDNA(+)	
		No	%	No	%	No	%
HBV+HCV	6	3	50.0	0	0	5	83.3
HBV+HDV	16	5	36.5	7	43.8	10	62.5
HBV	58	28	48.3	19	32.8	39	67.2

在 12 例抗-HCV 阳性患者中有 10 例 HCV RNA 阳性(83.3%)。在 18 例 HDV-M 阳性患者中,HDaG 阳性 14 例,抗-HD-IgM 阳性 3 例,抗-HD 阳性 5 例。18 例 HDV-M 阳性者血清 HDV RNA 阳性 14 例(77.8%),血清 HDV-M 阴性者无一例 HDV RNA 阳性。

2.2 HAV、HBV、HCV、HDV和HEV重叠感染的类型与肝病型别的关系

108 例各型乙型肝炎患者及 LC 患者中 HBV 单纯感染 73 例,感染率为 67.6%。HBV 重叠感染其他四型肝炎病毒的感染率为 32.4%。HBV 感染者被五种肝炎病毒重叠感

染有五种类型即 HAV、HBV 二重感染 5 例(4.6%),HBV、HCV 二重感染 10 例(9.2%),HBV、HDV 二重感染 16 例(14.8%),HBV、HEV 二重感染 2 例(1.9%),HBV、HCV、HDV 三重感染 2 例(1.9%)。LC 患者 HBV、HDV 二重感染率明显高于 HBV 单纯感染者($P<0.005$)(表 3)。

2.3 慢性乙型肝炎和LC患者的HCV、HDV重叠感染对 HBV 复制的影响

HBV、HCV 二重感染者,HBV、HDV 二重感染者和 HBV 单纯感染者之间的血清 HBeAg、抗-HBe 及 HBV DNA 阳性检出率无显著差别($P>0.05$)(表 4)。

3 讨论

我国是病毒性肝炎高发区,甲、乙、丙型肝炎发病率较高,同时也存在丁型和戊型肝炎,尤其是戊型肝炎在新疆个别地区暴发流行。甲型和戊型肝炎一般不发展成慢性。近年来也有甲肝病程迁延或复发的报道^[7],但有的作者认为可能与重叠感染HBV和/或HCV有关^[8]。单纯HBV感染本身可以造成肝炎慢性化、重症化、肝硬化甚至肝癌的发生。当HBV与HCV重叠感染时HCV可抑制HBV复制,组织学改变和临床表现要比单纯HBV感染严重^[9]。HDV为一种缺陷性RNA病毒,其复制需要HBV的帮助,与HBV同时或重叠感染常导致肝炎慢性化、重症化以及肝硬化的发生。本文研究结果提示HBV与其他四型肝炎病毒重叠感染情况比较严重。LC患者血清HDV-M的检出率显著高于AH和CPH患者,CAH患者显著高于CPH患者,提示HDV感染可导致肝炎慢性化、肝组织损伤加重和肝硬化的发生。

本组患者的五型肝炎病毒重叠感染可分为五种类型:HBV、HAV二重感染,HBV、HCV二重感染,HBV、HDV二重感染,HBV、HEV二重感染,HBV、HCV、HDV三重感染。肝硬化患者的HBV、HDV二重感染率显著高于单纯HBV感染率。本组研究证实HBV与HDV和/或HCV重叠感染最为重要。有学者认为合并HDV、HCV感染是肝炎慢性化的重要因素^[11],因此在乙肝的免疫预防及治疗方面要注意这些因素的存在。其次为与HAV、HEV重叠感染,由于急性乙型肝炎患者常常混合感染HAV和HEV,本文的混合感染率分别为12.0%和4.0%,因此在观察甲型肝炎和戊

型肝炎的转归及疗效方面应注意混合感染HBV的可能。

本文研究了慢性乙肝和LC患者HCV、HDV重叠感染对HBV复制的影响,结果显示HBV、HCV二重感染、HBV、HDV二重感染和单纯HBV感染者的血清HBeAg、HBV DNA阳性率之间无明显差别。有文献报道HCV、HDV能抑制HBV复制^[9,10]。因此本文结果与上述结论不相符。近年来也有部分学者分别比较了血清抗-HD阳性和阴性者血清及肝组织中的HBV DNA,发现两者在HBV DNA的检出率及HBV DNA在肝细胞中的表达方式无差别。郝连杰教授等人的研究结果也表明:肝内HDAg阳性者,其HBcAg检出率略高于HDAg阴性者^[11],因此有关HCV、HDV对HBV复制的影响及其机理尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 王宇明,顾长海. 中华传染病杂志, 1993, 11: 58.
- [2] Tapis J M S, Barrera J M, Costa J, *et al.* Ann Intern Med. 1990, 112: 921.
- [3] Hoofnagle J H. JAMA. 1989, 261: 1321.
- [4] 全国病毒性肝炎会议. 中华传染病杂志, 1991, 9: 52.
- [5] Chao Y C, Lee C M, Tang H S, *et al.* Hepatology, 1991, 13: 345.
- [6] Madejon A, Cotonat T, Bartolome J, *et al.* Hepatology, 1994, 19: 1331.
- [7] 胡岳林. 中华传染病杂志, 1995, 13: 61.
- [8] 陈紫榕, 刘小明, 李龙洋, 等. 中华流行病学杂志, 1994, 15: 275.
- [9] Fong T L, Di Bisceglie A M, Waggoner J G, *et al.* Hepatology, 1991, 14: 64.
- [10] Chen P J, Chen D S, Chen C R, *et al.* Hepatology, 1988, 8: 1121.
- [11] 张定凤主编. 乙型肝炎的发病机理及临床. 重庆: 重庆出版社, 1992, 217.

SUPPERINFECTION OF HAV, HBV, HCV, HDV AND HEV IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS

Dai Erhei Liu Yuemei Feng Jianrong Cui Ronghui Ma Ai

(The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050021)

Abstract In 108 patients with HBV infection, serum anti-HAV-IgM, HBV markers, anti-HCV, HDV markers and anti-HEV-IgM were detected by ELISA method; serum HBV DNA, HCV RNA and HDV RNA were determined by polymerase chain reaction technique. In 108 patients with HBV infection, 35(32.4%) were superinfection of HAV, HBV, HCV, HDV and HEV, 73(67.6%) were HBV infection only. The superinfection rates of HBV and HAV, HBV and HCV, HBV and HDV, HBV and HEV, HBV, HCV and HDV in patients with HBV infection were 4.6%, 9.2%, 14.8%, 1.9% and 1.9%, respectively. The incidence of patients with liver cirrhosis was significantly higher in superinfection of HBV and HDV than in HBV infection only ($p < 0.01$). In patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis, the positive rates of serum HBeAg and HBV DNA had no difference among patients with superinfection of HBV and HCV, HBV and HDV and patients with HBV infection only. The above results indicate that superinfection rate of HAV, HBV, HCV, HDV and HEV is very high; superinfection of HBV and HDV may lead to chronic hepatitis, severe liver tissue injury and cirrhosis; HCV and HDV may not affect HBV replication.

Key words HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, Superinfection