

DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-9638. 2013. 04. 010

· 临床研究 ·

## 慢性乙型肝炎重叠甲、戊型肝炎对肝功能及其预后的影响

贺新春<sup>1</sup>, 刘建湘<sup>2</sup>, 蒋黎<sup>3</sup>

(1 湖南省人民医院, 湖南 长沙 410005; 2 中国人民解放军第 163 医院, 湖南 长沙 410003; 3 第三军医大学附属西南医院肝病研究所, 重庆 400030)

**[摘要]** **目的** 了解慢性乙型肝炎患者重叠感染甲型或戊型肝炎对其肝功能及病情转归的影响。**方法** 收集慢性乙型肝炎重叠甲型肝炎(慢乙肝+甲肝组)患者 45 例、慢性乙型肝炎重叠戊型肝炎(慢乙肝+戊肝组)患者 47 例和单纯慢性乙型肝炎(慢乙肝组)患者 60 例进行对比分析。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测乙型肝炎病毒(HBV)标志物及抗 HAV IgM、抗 HEV IgM, 荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)法检测 HBV 载量, 同时检测肝功能和凝血酶原时间。**结果** 慢乙肝+戊肝组患者的总胆红素、转氨酶增高, 清蛋白下降, 总胆红素、转氨酶恢复正常时间和凝血酶原时间延长, 重型肝炎发病率及病死率均显著高于慢乙肝+甲肝组和慢乙肝组( $P < 0.05$ )。慢乙肝+甲肝组患者的总胆红素、转氨酶增高, 总胆红素、转氨酶恢复正常时间较慢乙肝组显著延长( $P < 0.05$ ), 但两组的清蛋白下降、凝血酶原时间延长、重型肝炎发病率及病死率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 甲型肝炎重叠感染对慢性乙型肝炎的转氨酶、胆红素有一定影响; 戊型肝炎重叠感染对慢性乙型肝炎的肝功能及其预后均有严重的影响。

**[关键词]** 肝炎, 乙型, 慢性; 肝炎, 甲型; 肝炎, 戊型; 重叠感染; 肝功能

**[中图分类号]** R512.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2013)04-0278-04

## Impact of hepatitis A or E viral superinfection on liver function and prognosis of patients with chronic hepatitis B

HE Xin-chun<sup>1</sup>, LIU Jian-xiang<sup>2</sup>, JIANG Li<sup>3</sup> (1 Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China; 2 The PLA 163 Hospital, Changsha 410003, China; 3 Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400030, China)

**[Abstract]** **Objective** To realize the impact of hepatitis A or E viral superinfection on liver function and prognosis of patients with chronic hepatitis B(CHB). **Methods** 45 CHB patients with hepatitis A superinfection (CHB+HA group), 47 CHB patients with hepatitis E superinfection(CHB+HE group), and 60 patients with CHB alone (CHB group) were studied and compared. HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HAV IgM and anti-HEV IgM were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), HBV DNA was detected by fluorescent quantitative polymerase chain reaction (FQ-PCR). Liver function and prothrombin time(PT) were detected. **Results**

Compared with CHB+HA and CHB groups, in CHB+HE group, the total bilirubin(TB) and aminotransferase increased, albumin(ALB) decreased, the time of normalization of TB and aminotransferase as well as PT prolonged, morbidity and mortality of severe hepatitis increased ( $P < 0.05$ ). In CHB+HA group, TB and aminotransferase increased, the time of normalization of TB and aminotransferase prolonged significantly compared with CHB group ( $P < 0.05$ ), but difference in decrease in ALB, prolongation of PT, and morbidity and mortality of severe hepatitis between two groups were not significantly different ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The superinfection of hepatitis A has certain impact on TB and aminotransferase; chronic hepatitis B patients superinfected with hepatitis E virus have more severe hepatic damage and higher mortality.

**[收稿日期]** 2012-08-07

**[作者简介]** 贺新春(1974-), 女(汉族), 湖南省平江县人, 主治医师, 主要从事肝病诊疗研究。

**[通讯作者]** 贺新春 E-mail: xchhe@126.com

**[Key words]** chronic hepatitis B; hepatitis A; hepatitis E; superinfection; liver function

[Chin Infect Control, 2013, 12(4): 278-280, 284]

2006 年我国乙型肝炎流行病学调查表明, 全国 1~59 岁一般人群乙型肝炎表面抗原(HBsAg)携带率为 7.18%<sup>[1]</sup>。部分慢性乙型肝炎患者病程中会出现重叠其他病毒感染, 如甲型肝炎病毒(HAV)和(或)戊型肝炎病毒(HEV)感染等<sup>[1]</sup>。临床观察发现, 肝炎病毒重叠感染患者的病情重、病程长。为探索甲型或戊型肝炎重叠感染对慢性乙型肝炎患者病情及预后的影响, 我们对 2009 年 10 月—2011 年 10 月收治的同时期的单纯慢性乙型肝炎(简称慢乙肝组)、慢性乙型肝炎重叠甲型肝炎(简称慢乙肝+甲肝组)、慢性乙型肝炎重叠戊型肝炎(简称慢乙肝+戊肝组)共 152 例患者进行回顾性对比分析, 其结果如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取确诊为慢性乙型肝炎的住院患者 152 例, 根据感染类型的不同, 分为 3 组: 慢乙肝组 60 例, 慢乙肝+甲肝组 45 例, 慢乙肝+戊肝组 47 例, 均为同期住院患者。慢乙肝组, 男 39 例, 女 21 例; 年龄 19~70 岁, 平均(43.62±15.85)岁。慢乙肝+甲肝组, 男 30 例, 女 15 例; 年龄 16~55 岁, 平均(37.33±16.54)岁。慢乙肝+戊肝组, 男 32 例, 女 15 例; 年龄 22~72 岁, 平均(46.17±21.83)岁。3 组患者年龄、性别比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

1.2 诊断标准 慢性乙型肝炎、甲型肝炎及戊型肝炎诊断均符合《病毒性肝炎防治方案》中的诊断标准<sup>[2]</sup>。重型肝炎诊断符合 2006 年肝衰竭诊疗指南<sup>[3]</sup>。慢乙肝+甲肝感染的诊断标准: 有慢性乙型肝炎的诊断依据, 同时本次呈急性肝炎发作, 血清抗 HAV IgM 阳性; 慢乙肝+戊肝感染的诊断标准: 有慢性乙型肝炎的诊断依据, 同时本次呈急性肝炎发作, 血清抗 HEV IgM 阳性。

1.3 排除标准 排除乙型肝炎病毒(HBV)携带者

以及合并酒精性肝病、药物性肝病、中毒性肝病、自身免疫性肝病、脂肪肝、代谢性肝病、肝炎肝硬化、原发性肝癌及感染其他病毒的患者。

1.4 检测方法 HBsAg、乙型肝炎表面抗体(抗 HBs)、乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎 e 抗体(抗 HBe)、乙型肝炎核心抗体(抗 HBc)、抗 HEV IgM 及抗 HAV IgM 检测, 均采用酶联免疫吸附试验(ELISA), 试剂盒由上海科华有限公司和北京万泰生物药业有限公司提供。采用 AG-9600 Amp lisensor 荧光 DNA 分析检测仪检测 HBV DNA, 试剂由上海华美生物有限公司提供, HBV DNA  $>1 \times 10^3$  拷贝/mL 为阳性。肝功能指标包括血清总胆红素(TBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)及清蛋白(ALB)等, 采用日本日立公司 7060 型全自动生化分析仪检测。凝血酶原时间(PT)检测, 采用 Sysmex 自动凝血分析仪 CA-1500。

1.5 统计方法 所有数据处理均应用 SPSS 13.0 软件包进行。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组内数据比较采用方差分析, 多个样本均数间比较采用 SNK- $q$  检验; 计数资料以百分率(%)表示, 采用  $\chi^2$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 血清生化指标比较 与慢乙肝组比较, 慢乙肝+甲肝组和慢乙肝+戊肝组血清 TBIL、ALT 及 AST 升高, PT 延长, ALB 下降, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。慢乙肝+戊肝组的 TBIL、ALT 及 AST 增高, PT 延长及清蛋白下降比慢乙肝+甲肝组更明显, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。而在 ALB 下降和 PT 延长方面, 慢乙肝组和慢乙肝+甲肝组之间变化不大, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 各组主要肝功能指标及凝血酶原时间比较

Table 1 Biochemical markers of liver function and prothrombin time in three groups

组别	例数	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALB(g/L)	PT(s)
慢乙肝	60	191.70±79.61	454.44±259.76	516.02±348.37	39.11±5.59	17.75±4.57
慢乙肝+甲肝	45	225.04±83.15	726.55±469.42	809.23±479.19	37.63±4.46	18.05±4.84
慢乙肝+戊肝	47	296.58±154.37	955.12±486.99	1 016.38±507.73	34.16±4.79	21.86±6.05

2.2 重叠感染对肝功能及转归的影响 慢乙肝 + 戊肝组的 TBIL、ALT 恢复正常的时间,重型肝炎发病率和病死率均高于慢乙肝组和慢乙肝 + 甲肝组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。慢乙肝 + 甲肝组的

TBIL、ALT 恢复正常时间与慢乙肝组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但重型肝炎发病率和病死率,两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组肝功能转归、重型肝炎发病率及病死率比较

Table 2 Prognosis of liver function, morbidity and mortality of severe hepatitis in three groups

组别	例数	TBIL 复常时间(d)	ALT 复常时间(d)	重型肝炎发病率(%,例)	病死率(%,例)
慢乙肝	60	23.92 ± 6.22	25.78 ± 7.23	13.33(8)	0.00(0)
慢乙肝 + 甲肝	45	37.18 ± 11.35	35.58 ± 10.15	13.33(6)	2.22(1)
慢乙肝 + 戊肝	47	43.81 ± 9.81	44.74 ± 9.94	31.91(15)	14.89(7)

2.3 HBV 标志物比较 慢乙肝、慢乙肝 + 甲肝、慢乙肝 + 戊肝 3 组间血清 HBV 标志物和 HBV

DNA 阳性率及 HBV DNA 定量比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 慢乙肝重叠感染 HBV 标志物和 HBV DNA 阳性率及定量比较

Table 3 HBeAg(+), HBeAb(+), and levels of HBV DNA in three groups

组别	例数	HBeAg 阳性(例)	抗 HBe 阳性(例)	HBV DNA 阳性(例)	HBV DNA 定量对数值
慢乙肝	60	20	35	52	5.73 ± 1.59
慢乙肝 + 甲肝	45	19	24	41	5.51 ± 1.53
慢乙肝 + 戊肝	47	17	27	40	5.78 ± 1.94

### 3 讨论

血清中 ALT、AST 的含量及血清胆红素是临床衡量肝功能的重要指标<sup>[4-5]</sup>。本研究通过对 152 例慢性乙型肝炎与 HAV 和(或)HEV 感染者的临床观察,发现甲型或戊型肝炎的重叠感染都能使慢性乙型肝炎患者的血清胆红素、转氨酶明显升高,且恢复正常的时间延长,而慢性乙型肝炎重叠 HEV 感染比重叠 HAV 感染血清胆红素升高更明显,提示重叠感染均可加重肝细胞损害,但慢性乙型肝炎重叠戊型肝炎者肝细胞损害更严重。

血清清蛋白及 II、V、VII、IX、X 等凝血因子均由肝细胞合成,当肝功能受损时,上述物质的合成均减少。同时测定血清清蛋白及血浆凝血酶原时间,既能准确地反映肝脏的合成功能,又能判断疾病进展及预后<sup>[4-5]</sup>。通过对 3 组患者血清清蛋白、凝血酶原时间的比较发现,与单纯慢性乙型肝炎相比,甲型肝炎重叠感染无明显变化,戊型肝炎的重叠感染则引起这些指标下降更明显 ( $P < 0.05$ ),提示戊型肝炎的重叠感染可能比甲型肝炎对慢性乙型肝炎预后影响更大。从 3 组患者的重型肝炎发病率及病死率来看,更支持此点。本研究中慢性乙型肝炎重叠 HEV 感染组的病死率、重型肝炎发生率均高于单纯慢性乙型肝炎组及慢性乙型肝炎重叠 HAV 感染

组,与文献报道<sup>[6]</sup>相符。然而重叠感染导致慢性乙型肝炎重症化的机制尚不清楚。有学者认为乙型肝炎患者在原有慢性肝损害和肝功能不良的情况下,肝炎病毒可能通过病毒直接破坏及诱发免疫反应造成肝细胞的损伤,使肝脏再一次遭受累加性损伤,造成肝细胞广泛受损,胆红素酯化和分泌障碍加重,肝内毛细胆管损害加剧,胆红素排泄严重障碍,致使肝功能损害更重,使原有的病情明显加重<sup>[7]</sup>。其具体原因有待进一步研究。

综上所述,在总胆红素、转氨酶及其恢复正常时间方面,慢性乙型肝炎重叠甲型或戊型肝炎组均重于单纯慢性乙型肝炎组,但在与预后有关的一些指标方面,如清蛋白、凝血酶原时间、重型肝炎发病率及病死率,重叠甲型肝炎组似乎影响不大,重叠戊型肝炎组则有比较严重的影响,可造成严重的肝功能损伤,加重慢性乙型肝炎患者的病情。慢性乙型肝炎患者本身免疫力降低或紊乱,防御功能弱,对疾病易感性增加。因此,对慢性乙型肝炎患者应进行筛查,以确定是否重叠感染 HEV;尽早诊断,及时治疗,有利于及早控制慢性乙型肝炎重叠戊型肝炎感染患者病情恶化。研制和临床推广戊型肝炎疫苗,对慢性乙型肝炎患者具有重大意义。

的损害,促使病情进一步恶化。患者被这种病原菌感染,临床治疗非常棘手,抗菌药物的选择十分有限。肝硬化患者感染问题已受到越来越多临床工作者的重视,需要一种准确、简便的方法诊断肝硬化腹腔积液患者是否并发 SBP,指导临床工作中抗菌药物的合理使用,避免滥用抗菌药物。

目前,PCT 已成为全身性侵袭性细菌感染诊治过程中的常规检查项目之一。PCT 是降钙素的前肽,是一种无激素的糖蛋白,在生理情况下,PCT 在甲状腺 C 细胞或其他内分泌细胞内由前降钙素原(Pre-PCT)水解产生,其量极微,低于 0.1 mg/L,半衰期为 20~24 h。病理状态下,PCT 由甲状腺外的其他器官组织产生。另外,在内毒素的刺激下,中性粒细胞也可能是血清 PCT 的来源。研究发现,PCT 的生成过程受细菌毒素和炎性细胞因子等多种因素的调节,且 PCT 水平可以反映感染的严重程度,而感染的范围和严重程度决定血浆中 PCT 的浓度,且与之呈正相关。给动物体内注射内毒素,血清 PCT 可在 2 h 内达到高峰,超过基础水平的 100 倍,并持续升高 24 h;给健康志愿者静脉注射内毒素,血清 PCT 均在 24 h 达到高峰<sup>[5]</sup>。健康人或病毒感染者 PCT 极低( $<0.5$  ng/mL);细菌感染则 PCT 明显升高( $>0.5$  ng/mL);存在严重细菌感染或脓毒血症时,PCT $>2.0$  ng/mL<sup>[6]</sup>。即使患者处于免疫抑制状态或尚无明显的临床表现,血浆中 PCT 的浓度亦可明显升高。因此,近年来 PCT 作为临床细菌性感染的辅助诊断指标,得到广泛应用。本研究结果显示,治疗后抗感染治疗 A 组(PCT $<0.5$  ng/mL)与常规治疗组比较,ALT、AST、TBIL、PTA 值差异无统计学意义( $P>0.05$ );抗感染治疗 B 组( $0.5$  ng/mL $\leq$ PCT $\leq 2$  ng/mL)、C 组(PCT $>2$  ng/mL)

与抗感染治疗 A 组(PCT $<0.5$  ng/mL)、常规治疗组比较,ALT、AST、TBIL、PTA 值差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。PCT 水平明显升高的患者,抗感染治疗比常规治疗疗效明显较好;PCT 水平不高的患者,抗感染治疗的疗效与常规治疗无明显差异;PCT 水平明显升高的患者抗感染治疗的疗效比 PCT 水平不高的患者明显较好。提示 PCT 升高组感染患者多,否则感染患者少,即使用抗感染治疗也无效。PCT 作为具有全身反应的细菌感染指标,其特异性、敏感性高,不受患者免疫力低下、是否有病毒感染等因素的影响。以 PCT 为指导,对肝硬化腹腔积液患者进行选择性的抗感染治疗,可使抗感染治疗更具针对性,避免抗菌药物的滥用。

#### [参 考 文 献]

- [1] Parsi M A, Atreja A, Zein N N. Spontaneous bacterial peritonitis; recent data on incidence and treatment of spontaneous bacterial peritonitis[J]. Cleve Clin J Med, 2004, 71(7): 569.
- [2] Chinnock B, Fox C F, Hendey G W. Gram's stain of peritoneal fluid is rarely helpful in the evaluation of the ascites patient [J]. Ann Emerg Med, 2009, 54(1): 78-82.
- [3] Runyon B A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis [J]. Hepatology, 2009, 49(6): 2087-2107.
- [4] 陈黎明, 王陆军, 曾珍, 等. 失代偿性肝硬化患者感染性休克的临床特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 14(9): 868-870.
- [5] Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy [J]. Chest, 2007, 131(4): 9-19.
- [6] Lorrot M, Moulin F, Coste J, et al. Procalcitonin in pediatric emergencies: comparison with C-reactive protein, interleukin-6 and interferon alpha in the differentiation between bacterial and viral infections [J]. Presse Med, 2000, 29(3): 128-134.

(上接第 280 页)

#### [参 考 文 献]

- [1] Zhang X, Ke W, Xie J, et al. Comparison of effects of hepatitis E or A viral superinfection in patients with chronic hepatitis B[J]. Hepatol Int, 2010, 4(3): 615-620.
- [2] 中华医学会肝病学会传染病与寄生虫病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 19(1): 56-62.
- [3] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2006, 9(6): 321-324.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- [5] Mori N, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Determinants of the clinical outcome of patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection [J]. J Gastroenterol, 2012, 47(9): 1022-1029.
- [6] 李蔚莉. 戊型肝炎重叠乙型肝炎感染的临床特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(21): 3329-3331.
- [7] 何姗, 庞超, 胡南. 慢性乙型肝炎重叠感染 HAV、HEV 临床对比分析[J]. 河北医学, 2006, 12(7): 645-647.