

# 南通地区近5年重症戊型肝炎的危险因素和临床特征分析\*

杨玲美<sup>1,2</sup> 沈金平<sup>3</sup> 陈琳<sup>4,5</sup> 钱湘云<sup>1,2</sup> 薛红<sup>1,2</sup> 王洁<sup>6</sup> 邵建国<sup>1,2#</sup>

南通大学附属南通第三医院消化内科<sup>1</sup>(226000) 南通市第三人民医院(南通市传染病防治院)<sup>2</sup>(226000)

南通市疾病预防控制中心<sup>3</sup>(226000) 南通市肝病研究所<sup>4</sup>(226000)

南通市传染病(肝病)临床医学中心<sup>5</sup>(226000) 南京医科大学护理学院<sup>6</sup>(211166)

**背景:** 戊型肝炎(HE)是由戊型肝炎病毒(HEV)感染引起的急性病毒性肝炎,全球每年约有2 000万例新发感染。近年来,我国HE的发病率呈持续上升趋势。**目的:** 探讨南通地区近5年重症HE的危险因素和临床特征。**方法:** 回顾性分析2019年4月—2024年5月南通大学附属南通第三医院收治的605例HE患者,其中54例为重症HE,包括14例HE+慢性乙型肝炎(CHB)和40例单纯HE。采用多因素Logistic回归分析筛选重症HE的独立危险因素。比较重症HE+CHB与单纯重症HE患者的临床资料、实验室指标。根据入院前是否规律接受抗病毒治疗,HE+CHB患者进一步分为抗病毒组和未抗病毒组,比较两组患者的实验室指标。**结果:** 年龄、合并CHB、载脂蛋白A(ApoA)、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞比值、白细胞介素-6(IL-6)和IV型胶原是重症HE的独立危险因素( $P$ 均 $<0.05$ )。与单纯重症HE组相比,重症HE+CHB组的腹水发生率、总胆红素(TBil)、IgG、类风湿因子(RF)、IV型胶原水平显著升高( $P$ 均 $<0.05$ ),血小板计数、T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞水平显著降低( $P$ 均 $<0.05$ )。接受抗病毒治疗的重症HE+CHB患者的TBil、IgG、RF、IV型胶原水平显著高于未接受抗病毒治疗者( $P$ 均 $<0.05$ ),血小板计数、T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、HBV DNA水平显著降低( $P$ 均 $<0.05$ )。**结论:** 重症HE的危险因素为年龄、合并CHB、ApoA、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞比值、IL-6和IV型胶原。与单纯重症HE患者相比,重症HE+CHB患者的病情更重、肝纤维化程度更高。抗病毒治疗对重叠感染者具有一定的病毒抑制效果。早期识别和干预这些危险因素有助于改善HE患者的预后。

**关键词** 戊型肝炎; 慢性乙型肝炎; 重叠感染; 危险因素

## Analysis of Risk Factors and Clinical Characteristics of Severe Hepatitis E in Nantong Area Over the Past Five Years

YANG Lingmei<sup>1,2</sup>, SHEN Jinping<sup>3</sup>, CHEN Lin<sup>4,5</sup>, QIAN Xiangyun<sup>1,2</sup>, XUE Hong<sup>1,2</sup>, WANG Jie<sup>6</sup>, SHAO Jianguo<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu Province (226000);

<sup>2</sup>Nantong Third People's Hospital (Nantong Hospital of Infectious Diseases), Nantong, Jiangsu Province (226000); <sup>3</sup>Nantong

Center for Disease Control and Prevention, Nantong, Jiangsu Province (226000); <sup>4</sup>Nantong Institute of Liver Diseases,

Nantong, Jiangsu Province (226000); <sup>5</sup>Nantong Clinical Medical Center for Infectious Diseases (Liver Diseases), Nantong,

Jiangsu Province (226000); <sup>6</sup>School of Nursing, Nanjing Medical University, Nanjing (211166)

**Correspondence to:** SHAO Jianguo, Email: shaojianguo4144@163.com

**Background:** Hepatitis E (HE) is an acute viral hepatitis caused by hepatitis E virus (HEV) infection, with approximately 20 million new infections worldwide each year. The incidence of HE in China has shown a continuous upward trend in recent years. **Aims:** To explore the risk factors and clinical characteristics of severe HE in Nantong area over the past five years. **Methods:** A retrospective analysis was performed on 605 patients with HE admitted to the Third Affiliated Hospital of Nantong University from April 2019 to May 2024. Among them, 54 cases were severe patients, including 14 cases of HE combined with chronic hepatitis B (CHB) and 40 cases of HEV mono-infection. Multivariate Logistic regression analysis was used to screen independent risk factors for severe HE. Clinical data and laboratory indicators were compared between severe HE+CHB and severe HEV mono-infection patients. According to regular use of

antiviral therapy before admission or not, patients with HE + CHB were further divided into antiviral group and non-antiviral group, and their laboratory parameters were compared. **Results:** Age, comorbid CHB, apolipoprotein A (ApoA), CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T cells ratio, interleukin-6 (IL-6) and type IV collagen were independent risk factors for severe HE (all  $P < 0.05$ ). Compared with the severe HEV mono-infection group, the severe HE+CHB group had a significantly higher incidence of ascites, as well as higher levels of total bilirubin (TBil), IgG, rheumatoid factor (RF) and type IV collagen (all  $P < 0.05$ ), while platelet count, T cells and CD8<sup>+</sup> T cells levels were significantly decreased (all  $P < 0.05$ ). In patients with severe HE+CHB who received antiviral therapy, the levels of TBil, IgG, RF and type IV collagen were significantly higher than those in non-antiviral patients (all  $P < 0.05$ ), whereas platelet count, T cells, CD8<sup>+</sup> T cells and HBV DNA levels were markedly decreased (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions:** The risk factors for severe HE include age, comorbid CHB, ApoA, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T cells ratio, IL-6, and type IV collagen. Compared with patients with severe HEV mono-infection, patients with severe HE+CHB had more severe disease and a higher degree of liver fibrosis. Antiviral therapy exerted a certain viral suppressive effect in patients with superinfection. Early identification and intervention of these risk factors may help improve the prognosis of patients with HE.

**Key words** Hepatitis E; Chronic Hepatitis B; Overlapping Infection; Risk Factors

戊型肝炎病毒 (hepatitis E virus, HEV) 和乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 是引起病毒性肝炎的两大主要病原体, 对公共健康构成严重威胁<sup>[1-2]</sup>。我国 HEV 主要经粪-口途径传播, 通常表现为自限性急性肝炎, 但在免疫功能低下或合并基础肝病的患者中, HEV 感染可能会加重原有肝病进展, 甚至导致肝衰竭<sup>[3]</sup>。慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是由 HBV 感染所致的慢性进展性肝病, 可发展为肝硬化、肝功能衰竭和肝细胞癌, 严重威胁患者的生命健康<sup>[4]</sup>。戊型肝炎 (hepatitis E, HE) 合并 CHB 的临床情况尤为复杂, 由于两种病毒对肝脏功能的协同损伤作用, 患者病情往往更为严重。研究<sup>[5]</sup>表明, HE 合并 CHB 患者较单纯 HE 或单纯 CHB 患者更易发生急性肝功能不全, 病情进展迅速, 预后较差。近年发现单纯 HE 亦存在重症化甚至慢性化倾向, 而急性重症 HE 的预后通常不佳。近 5 年来, 南通地区 HE 发病率相对高于其他地区。作为本地区规模最大的三级甲等传染病专科医院, 南通大学附属南通第三医院每年收治的 HE 患者超过 100 例, 其中重症病例比例较高, 包括单纯 HE、HE 合并 CHB 病例均不少见。为进一步明确本地区重症 HE 的危险因素及其临床特征, 本研究开展回顾性分析, 旨在为临床提供更为可靠的诊疗依据, 从而改善 HE 患者尤其是 HE 合并 CHB 患者的治疗效果和预后。

## 对象与方法

### 一、研究对象

纳入 2019 年 4 月—2024 年 5 月南通大学附属南通第三医院收治的 605 例 HE 患者, 其中重症患者 54 例, 包括 14 例 HE+CHB 患者和 40 例单纯 HE 患者。HE 诊断标准参照 2018 年《欧洲肝病学会戊型肝炎病毒感染临床实践指南》<sup>[6]</sup>。HE 相关肝衰竭 (HE-related liver failure, HE-LF) 诊断标准参照《肝衰竭诊治指南 (2018 年版)》<sup>[7]</sup>。CHB 的诊断标准参照《慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版)》<sup>[8]</sup>。纳入标准: ①年龄 18~75 岁; ②确诊为 CHB 患者, 即乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 阳性且持续 6 个月以上、HBV DNA 水平升高; ③急性 HEV 感染, 通过 HE IgM 抗体或 HEV RNA 阳性确认; ④入选者签署知情同意书。排除标准: ①合并甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒以及人类免疫缺陷病毒感染; ②近 6 个月内有造成严重肝损伤的肝毒性药物使用史; ③同时合并消化系统以及其他系统恶性肿瘤; ④合并中重度脂肪肝; ⑤因乙醇、药物、中毒、自身免疫等其他原因所致肝脏损伤; ⑥妊娠或哺乳期女性; ⑦既往有肝脏移植或人工肝替代治疗史; ⑧伴有严重心肺疾病、肾功能不全或其他系统性免疫系统疾病, 可能影响肝功能检测或治疗效果评估的患者; ⑨正在接受免疫抑制治疗或其他干扰抗病毒治疗的药物。本研究方案由南通大学附属南通第三医院伦理委员会审批通过 (审查编号: EK2023108)。

### 二、研究方法

重症 HE 指患者感染 HEV 后病情进展至肝衰竭的阶段。相关检测指标均以患者入院时采集的数据为准。抗病毒治疗特指针对 HBV 的抗病毒治疗,

纳入患者入院前已规律长期服用抗病毒药物。

收集入选者的数据,包括下列几个方面。①临床资料:包括症状(乏力、纳差、恶心呕吐、发热、皮肤瘙痒等)、并发症(腹水、消化道出血等)、特殊治疗(人工肝、肝移植等)、预后、住院时间。②肝功能指标:丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -glutamyltransferase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、血浆氨。③凝血功能指标:凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ, AT-Ⅲ)、纤维蛋白降解产物(fibrin degradation product, FDP)、D-二聚体(D-dimer, D-D)。④肿瘤标志物、代谢物、肾功能和血脂指标:包括甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿酸(uric acid, UA)、载脂蛋白A(apolipoprotein A, ApoA)。⑤血常规和免疫指标:血常规包括白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数、单核细胞计数、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT);淋巴细胞亚群包括总T细胞、CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞比值、B细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞);免疫指标还包括IgG、IgM、IgA和补体C3、C4。⑥炎症和感染指标:包括C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、HBV DNA、HEV RNA水平。⑦纤维化指标:透明质酸(hyaluronic acid, HA)、Ⅲ型前胶原(procollagen Ⅲ, PCⅢ)、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白(laminin, LN)、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)。上述指标均通过全自动血常规、生化、凝血等分析仪测定,淋巴细胞亚群采用流式细胞仪分析,免疫球蛋白和补体采用免疫比浊法测定,HBV DNA和HEV RNA水平使用定量PCR法进行检测,肝纤维化指标采用ELISA法测定。

### 三、统计学分析

应用SPSS 23.0统计学软件,计数资料以例数和(或)百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验。采用多因素Logistic回归分析评估HE-LF的独立危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、HE-LF的独立危险因素

605例HE患者中,男362例,女243例;年龄18~75岁,平均(53.96 $\pm$ 4.34)岁;54例为HE-LF,551例为戊型肝炎相关非肝衰竭(hepatitis E-related non-liver failure, HE-NLF)。单因素分析显示,HE-NLF和HE-LF患者的年龄、住院时间、合并CHB率、ALT、AST、TBil、DBil、PT、INR、D-D、ApoA、WBC、PLT、T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞比值、IgG、IL-6、HEV RNA、HA、PCⅢ、Ⅳ型胶原、LN水平差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ;表1)。

将上述有统计学意义的因素作为自变量,HE-LF作为因变量(是=1,否=0),进一步的多因素Logistic回归分析显示年龄、合并CHB、ApoA、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞比值、IL-6、Ⅳ型胶原是HE-LF的独立危险因素( $P$ 均 $<0.05$ ;表2)。

### 二、重症HE+CHB与单纯重症HE患者的比较

重症HE+CHB组的腹水发生率、TBil、IgG、RF、Ⅳ型胶原水平显著高于单纯重症HE组,而单纯重症HE组的PLT、T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞水平显著高于重症HE+CHB组( $P$ 均 $<0.05$ ),两组临床症状如乏力、纳差、恶心呕吐、发热、皮肤瘙痒,特殊治疗如人工肝、肝移植,住院时间,以及其他实验室指标无明显差异( $P$ 均 $>0.05$ ;表3)。

截至2024年8月,重症HE+CHB组和单纯重症HE组患者死亡人数均为3例,两组死亡率差异无统计学意义( $\chi^2=2.138, P=0.144$ )。

### 三、抗病毒治疗对重症HE+CHB患者的影响

接受抗病毒治疗的重症HE+CHB患者的TBil、IgG、RF、Ⅳ型胶原水平显著高于未接受抗病毒治疗者( $P$ 均 $<0.05$ ),PLT、T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、HBV DNA水平显著降低( $P$ 均 $<0.05$ ;表4);两组患者的住院时间并无明显差异[(35.71 $\pm$ 15.05) d对(28.57 $\pm$ 14.80) d,  $P>0.05$ ]。

表 1 HE-NLF 和 HE-LF 患者一般资料的单因素分析

指标	HE-NLF 组(n=551)	HE-LF 组(n=54)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	53.69±6.17	56.73±5.49	3.487	0.005
住院时间( $\bar{x}\pm s$ , d)	13.06±3.47	33.27±7.43	35.617	<0.001
合并 CHB n(%)	51 (9.26)	14 (25.93)	82.624	<0.001
ALT ( $\bar{x}\pm s$ , U/L)	84.69±13.72	1 930.53±398.42	207.376	<0.001
AST ( $\bar{x}\pm s$ , U/L)	79.23±10.72	1 353.49±403.28	89.901	<0.001
TBil ( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	56.32±9.84	277.45±87.38	62.759	<0.001
DBil ( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	42.21±5.48	198.32±79.47	77.503	<0.001
PT ( $\bar{x}\pm s$ , s)	11.04±2.58	19.68±5.76	30.270	<0.001
INR ( $\bar{x}\pm s$ )	1.25±0.22	1.97±0.40	20.928	<0.001
D-D ( $\bar{x}\pm s$ , mg/L)	1.02±0.38	2.36±0.64	22.776	<0.001
ApoA ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)	0.72±0.21	0.43±0.19	9.763	<0.001
WBC ( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ )	6.18±2.14	7.33±1.92	3.801	<0.001
PLT ( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ )	189.60±71.54	129.05±43.91	6.105	<0.001
T 细胞( $\bar{x}\pm s$ , / $\mu\text{L}$ )	215.38±102.29	665.38±389.17	9.046	<0.001
CD8 <sup>+</sup> T 细胞( $\bar{x}\pm s$ , / $\mu\text{L}$ )	188.64±92.35	265.38±112.24	10.457	<0.001
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> T 细胞比值( $\bar{x}\pm s$ )	0.86±0.32	0.68±0.14	3.003	0.017
IgG ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)	7.26±2.65	16.29±4.65	7.847	0.041
IL-6 ( $\bar{x}\pm s$ , pg/mL)	7.65±2.27	10.92±3.04	9.767	<0.001
HEV RNA ( $\bar{x}\pm s$ , IU/mL)	1.24±0.30	0.97±0.21	3.276	<0.001
HA ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)	103.52±14.28	950.71±657.82	64.410	<0.001
PC III ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)	51.79±11.92	396.47±235.81	59.628	<0.001
IV 型胶原( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)	11.54±4.75	135.49±35.84	75.238	<0.001
LN ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)	24.37±2.40	165.69±79.59	111.640	<0.001

注: HE-NLF 为戊型肝炎相关非肝衰竭; HE-LF 为戊型肝炎相关肝衰竭; CHB 为慢性乙型肝炎; ALT 为天冬氨酸转氨酶; AST 为丙氨酸转氨酶; TBil 为总胆红素; DBil 为直接胆红素; PT 为凝血酶原时间; INR 为国际标准化比值; D-D 为 D-二聚体; ApoA 为载脂蛋白 A; WBC 为白细胞计数; PLT 为血小板计数; IL-6 为白细胞介素-6; HEV 为戊型肝炎病毒; HA 为透明质酸; PC III 为 III 型前胶原; LN 为层粘连蛋白

表 2 多因素 Logistic 回归分析评估 HE-LF 的独立危险因素

因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	1.506	0.713	4.461	0.017	4.509	1.817~11.182
合并 CHB	1.296	0.578	5.028	0.015	3.655	1.422~9.389
ApoA	1.406	0.675	4.339	0.017	4.080	1.587~10.482
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> T 细胞比值	1.257	0.503	4.264	0.001	3.429	1.382~8.547
IL-6	1.513	0.671	5.084	0.015	4.540	1.767~11.665
IV 型胶原	1.523	0.691	4.858	0.016	4.586	1.785~11.783

注: HE-LF 为戊型肝炎相关肝衰竭; CHB 为慢性乙型肝炎; ApoA 为载脂蛋白 A; IL-6 为白细胞介素-6

## 讨 论

南通大学附属南通第三医院作为南通地区最大的传染病收治中心, 每年承担各类急危重症传染病包括重症肝炎的救治工作。近年来, HE 在南通地区的发病率高于华东其他地区, 危急重症病例较多, 尤其对于合并 CHB 的患者, HE 重叠感染通常会显著加重病情。有研究指出, CHB 患者重叠 HEV 感

染时, 原本已受损的肝脏再次收到 HEV 攻击时, 肝功能进一步恶化, 甚至可引发肝衰竭等严重并发症等<sup>[9-10]</sup>。但单纯 HE 伴有某些诱因如高龄、免疫功能低下时, 亦可导致危急重症的发生。本研究 40 例单纯重症 HE 患者中有 3 例死亡, 提示临床 HE 一旦发展至重症, 应予以高度警惕。

本研究通过对重症 HE+CHB 患者和单纯重症 HE 患者的临床症状、并发症、预后和实验室指标进行比较, 发现两组患者的临床症状和预后无显著差

表3 重症HE+CHB与单纯重症HE患者的临床资料和实验室指标比较

指标	重症HE+CHB (n=14)	单纯重症HE (n=40)	$\chi^2/t$ 值	P 值
乏力 n(%)	14 (100)	40 (100)	0.348	0.555
纳差 n(%)	12 (85.71)	38 (95.00)	0.613	0.434
恶心呕吐 n(%)	4 (28.57)	11 (27.50)	0.016	0.899
发热 n(%)	3 (21.43)	4 (10.00)	1.280	0.258
皮肤瘙痒 n(%)	2 (14.29)	4 (10.00)	0.220	0.639
腹水 n(%)	11 (78.57)	9 (22.50)	14.458	<0.001
消化道出血 n(%)	1 (7.14)	1 (2.50)	0.659	0.417
人工肝治疗 n(%)	10 (71.43)	23 (57.50)	1.022	0.312
肝移植 n(%)	1 (7.14)	1 (2.50)	0.659	0.417
住院时间( $\bar{x}\pm s$ , d)	32.14±14.93	32.46±21.18	-0.052	0.959
ALT ( $\bar{x}\pm s$ , U/L)	1 543.15±1 144.07	2 073.47±1 452.88	-2.129	0.213
AST ( $\bar{x}\pm s$ , U/L)	1 145.85±1 003.47	1 425.07±1 090.38	-1.129	0.672
ALB ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)	31.60±5.89	33.34±3.70	-1.005	0.373
GLB ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)	28.91±5.41	26.08±5.81	1.103	0.289
TBil ( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	314.67±118.85	224.17±104.60	2.217	0.015
DBil ( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	216.16±111.04	180.86±91.17	1.402	0.387
LDH ( $\bar{x}\pm s$ , U/L)	315.69±245.04	418.70±260.94	-0.931	0.369
GGT ( $\bar{x}\pm s$ , U/L)	185.93±147.70	230.20±174.68	-1.029	0.621
ALP ( $\bar{x}\pm s$ , U/L)	176.14±77.75	229.32±213.11	-1.113	0.264
血浆氨( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	40.37±33.08	56.97±53.85	-0.902	0.328
PT ( $\bar{x}\pm s$ , s)	19.42±6.65	19.93±7.49	-0.782	0.726
APTT ( $\bar{x}\pm s$ , s)	44.16±18.52	40.44±12.77	1.925	0.517
TT ( $\bar{x}\pm s$ , s)	21.42±2.82	20.90±3.63	0.812	0.429
FIB ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)	1.75±0.47	1.99±0.49	-2.928	0.378
AT-III ( $\bar{x}\pm s$ , %)	49.10±19.39	54.72±15.60	-1.463	0.319
FDP ( $\bar{x}\pm s$ , mg/L)	7.03±6.79	6.34±4.13	0.532	0.352
D-D ( $\bar{x}\pm s$ , mg/L)	2.52±2.69	2.23±2.03	0.373	0.533
AFP ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)	78.94±52.02	125.37±66.46	-3.903	0.489
BUN ( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)	7.93±2.15	6.07±4.42	0.398	0.763
SCr ( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	105.74±72.74	63.08±22.64	1.104	0.326
UA ( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	286.57±192.75	245.63±155.61	0.799	0.228
WBC ( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ )	6.92±5.09	7.79±2.75	-0.809	0.551
中性粒细胞计数( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ )	5.25±4.87	5.16±2.26	0.067	0.948
单核细胞计数( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ )	0.64±0.48	0.88±0.39	-1.873	0.067
Hb ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)	136.21±18.25	141.54±17.17	-0.673	0.457
PLT ( $\bar{x}\pm s$ , $\times 10^9/L$ )	110.15±43.52	138.32±43.31	-3.879	0.034
T细胞( $\bar{x}\pm s$ , / $\mu\text{L}$ )	607.37±268.29	908.19±525.02	-4.726	0.035
CD4 <sup>+</sup> T细胞( $\bar{x}\pm s$ , / $\mu\text{L}$ )	319.95±169.82	409.00±175.25	-2.124	0.346
CD8 <sup>+</sup> T细胞( $\bar{x}\pm s$ , / $\mu\text{L}$ )	224.79±101.91	470.84±405.36	-6.694	0.021
B细胞( $\bar{x}\pm s$ , / $\mu\text{L}$ )	119.81±67.64	155.03±98.14	-1.741	0.453
NK细胞( $\bar{x}\pm s$ , / $\mu\text{L}$ )	115.84±71.84	177.16±140.37	-1.207	0.238
IgG ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)	18.21±4.61	14.36±3.93	2.937	0.011
IgM ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)	3.69±1.78	2.84±1.72	2.332	0.254
IgA ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)	3.27±1.04	3.28±1.27	-0.010	0.874
C3 ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)	0.40±0.09	0.42±0.13	-0.328	0.627
C4 ( $\bar{x}\pm s$ , g/L)	0.10±0.04	0.11±0.06	-0.839	0.457
CRP ( $\bar{x}\pm s$ , mg/L)	11.97±5.21	13.57±10.21	-0.430	0.613
PCT ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)	0.77±0.49	0.74±0.59	0.341	0.732
RF ( $\bar{x}\pm s$ , IU/mL)	197.35±42.92	50.42±32.63	17.262	<0.001
HA ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)	974.22±944.50	946.25±668.65	1.068	0.635
PC III ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)	401.35±185.08	389.53±341.42	1.234	0.569
IV型胶原( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)	276.97±168.06	133.37±94.27	6.672	<0.001
LN ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)	133.84±95.65	199.48±119.55	-1.017	0.473
FN ( $\bar{x}\pm s$ , mg/L)	174.62±53.13	166.42±79.24	0.023	0.792

注: HE为戊型肝炎; CHB为慢性乙型肝炎; ALT为丙氨酸转氨酶; AST为天冬氨酸转氨酶; ALB为白蛋白; GLB为球蛋白; TBil为总胆红素; DBil为直接胆红素; LDH为乳酸脱氢酶; GGT为 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶; ALP为碱性磷酸酶; PT为凝血酶原时间; APTT为活化部分凝血活酶时间; TT为凝血酶时间; FIB为纤维蛋白原; AT-III为抗凝血酶III; FDP为纤维蛋白降解产物; D-D为D-二聚体; AFP为甲胎蛋白; BUN为血尿素氮; SCr为血肌酐; UA为尿酸; WBC为白细胞计数; Hb为血红蛋白; PLT为血小板计数; NK细胞为自然杀伤细胞; CRP为C反应蛋白; PCT为降钙素原; RF为类风湿因子; HA为透明质酸; PC III为III型前胶原; LN为层粘连蛋白; FN为纤维连接蛋白

表 4 重症 HE+CHB 患者接受抗病毒治疗与未接受抗病毒治疗亚组的指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	抗病毒组(n=7)	未抗病毒组(n=7)	t 值	P 值
ALT (U/L)	1 574.00±1 127.33	1 144.29±1 033.75	1.529	0.132
AST (U/L)	1 377.71±1 868.84	1 059.29±968.93	0.556	0.581
ALB (g/L)	31.53±5.58	31.67±6.19	-1.295	0.201
GLB (g/L)	30.29±5.50	27.53±5.31	1.600	0.116
TBil (μmol/L)	339.13±138.87	290.21±94.70	2.700	0.009
DBil (μmol/L)	231.44±119.94	200.87±101.36	1.183	0.242
LDH (U/L)	372.60±254.47	289.29±116.12	1.618	0.112
GGT (U/L)	162.00±137.59	209.86±157.17	-0.849	0.400
ALP (U/L)	176.86±106.88	175.43±25.84	0.909	0.368
血浆氨(μmol/L)	43.57±30.71	37.17±35.29	1.082	0.284
PT (s)	19.07±5.06	19.76±7.93	-0.226	0.822
APTT (s)	46.93±23.90	41.39±10.72	0.835	0.408
TT (s)	20.79±3.10	22.04±2.52	-0.487	0.628
FIB (g/L)	1.72±0.44	1.78±0.49	-1.598	0.116
AT-Ⅲ (%)	46.33±21.62	51.87±16.86	-1.093	0.279
FDP (mg/L)	6.76±4.65	7.30±8.40	-0.453	0.652
D-D (mg/L)	2.38±0.84	2.67±1.12	-0.418	0.678
AFP (ng/mL)	89.53±55.58	64.11±47.02	0.623	0.536
BUN (mmol/L)	6.63±4.12	9.24±5.22	-0.174	0.862
SCr (μmol/L)	71.83±26.19	139.64±101.93	-1.863	0.068
UA (μmol/L)	239.28±82.05	353.42±293.03	-1.674	0.438
WBC (×10 <sup>9</sup> /L)	5.39±3.37	7.38±2.25	-1.321	0.782
中性粒细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)	6.58±3.49	4.12±3.57	0.093	0.926
单核细胞计数(×10 <sup>9</sup> /L)	0.37±0.09	0.94±0.22	-1.982	0.541
Hb (g/L)	129.29±20.18	143.14±16.08	-0.987	0.328
PLT (×10 <sup>9</sup> /L)	85.43±36.95	134.86±49.22	-2.099	0.041
T 细胞(/μL)	522.40±304.73	692.33±226.06	-2.046	0.046
CD4 <sup>+</sup> T 细胞(/μL)	289.40±170.70	350.50±168.93	-1.654	0.104
CD8 <sup>+</sup> T 细胞(/μL)	194.40±142.81	255.17±19.43	-2.234	0.030
B 细胞(/μL)	118.80±70.40	120.83±64.77	-0.602	0.550
NK 细胞(/μL)	92.00±40.92	139.67±92.99	-1.559	0.125
IgG (g/L)	19.35±4.12	17.07±5.05	3.028	0.004
IgM (g/L)	2.81±2.23	4.56±1.16	-1.573	0.122
IgA (g/L)	3.69±1.29	2.85±0.70	0.027	0.979
C3 (g/L)	0.41±0.10	0.39±0.08	0.532	0.597
C4 (g/L)	0.10±0.05	0.09±0.03	0.579	0.565
CRP (mg/L)	13.33±6.93	10.61±2.51	0.560	0.578
PCT (ng/mL)	0.70±0.54	0.85±0.59	-0.449	0.655
RF (IU/mL)	315.67±19.66	79.03±57.43	13.397	<0.001
HBV DNA (IU/mL)	5.00±3.27	8.29±2.21	-3.156	0.003
HA (ng/mL)	1 044.40±987.78	904.03±827.17	1.610	0.113
PCⅢ (ng/mL)	410.95±156.65	396.55±238.74	0.308	0.759
Ⅳ型胶原(ng/mL)	407.05±149.98	146.90±73.38	4.610	<0.001
LN (ng/mL)	169.25±95.30	116.13±98.66	0.977	0.333
FN (mg/L)	141.55±78.42	191.15±39.52	-0.003	0.998

注:HE 为戊型肝炎;CHB 为慢性乙型肝炎;ALT 为丙氨酸转氨酶;AST 为天冬氨酸转氨酶;ALB 为白蛋白;GLB 为球蛋白;TBil 为总胆红素;DBil 为直接胆红素;LDH 为乳酸脱氢酶;GGT 为γ-谷氨酰转氨酶;ALP 为碱性磷酸酶;PT 为凝血酶原时间;APTT 为活化部分凝血活酶时间;TT 为凝血酶时间;FIB 为纤维蛋白原;AT-Ⅲ 为抗凝血酶Ⅲ;FDP 为纤维蛋白降解产物;D-D 为 D-二聚体;AFP 为甲胎蛋白;BUN 为血尿素氮;SCr 为血肌酐;UA 为尿酸;WBC 为白细胞计数;Hb 为血红蛋白;PLT 为血小板计数;NK 细胞为自然杀伤细胞;CRP 为 C 反应蛋白;PCT 为降钙素原;RF 为类风湿因子;HBV 为乙型肝炎病毒;HA 为透明质酸;PCⅢ 为Ⅲ型前胶原;LN 为层粘连蛋白;FN 为纤维连接蛋白

异,且均进行了人工肝治疗、肝移植等特殊治疗挽救患者生命。然而,两组多项实验室指标存在显著差异,这些差异为临床判断重症HE+CHB患者的病情严重程度提供了依据。首先,重症HE+CHB患者的腹水发生率、TBil、IgG、RF和Ⅳ型胶原水平显著高于单纯重症HE患者,提示重症HE+CHB患者肝功能损伤更严重,肝纤维化程度更高。腹水的出现通常反映肝功能严重减退和门静脉压力增高,提示肝脏合成蛋白的能力下降,以及对醛固酮、抗利尿激素等物质的灭活减少。TBil是反映肝细胞损伤的重要标志物,其升高提示肝细胞损伤或胆汁淤积加重,说明合并感染患者的肝脏负担更为严重。Ma等<sup>[11]</sup>的研究结果表明,胆红素水平显著升高与慢性肝衰竭患者90 d死亡率存在显著相关性,反映了肝细胞损伤和胆管功能障碍的严重程度;胆红素清除能力下降时,患者预后不良的风险显著增加。在CHB合并HEV感染的情况下,肝脏因CHB导致的长期炎症和纤维化而受损,重叠急性HEV感染后,合成蛋白的能力、对醛固酮、抗利尿激素等的灭活以及胆红素的排泄功能进一步恶化。相比之下,单纯HEV感染通常表现为自限性肝炎,肝脏损伤相对较轻<sup>[12]</sup>,因此腹水发生率较低、胆红素水平较低。此外,重症HE+CHB组的IgG和RF水平显著升高,提示该组患者可能存在更强的免疫反应和自身免疫活动。CHB患者常伴有免疫功能异常,合并急性感染后免疫系统可能过度激活,导致IgG和RF升高。这种免疫激活不仅反映了病情的复杂性,也可能加重肝脏损伤,促使病情恶化<sup>[13-14]</sup>。Ⅳ型胶原作为肝窦内皮细胞和星状细胞活化后产生的重要细胞外基质成分,其水平升高是肝纤维化进展的关键标志物之一<sup>[15-17]</sup>。重症HE+CHB患者Ⅳ型胶原水平升高,提示该组患者的肝纤维化程度更重。CHB患者由于长期炎症反应易发生肝纤维化进展,而急性HEV感染加剧肝脏炎症反应,从而加速纤维化进程。这一结果进一步说明,重症HE+CHB患者的肝脏受损不仅限于急性期肝细胞损伤,还伴随长期的结构性破坏,这为临床采取更积极的抗纤维化治疗提供了依据。相较于单纯HE患者,HE+CHB患者的肝功能损伤和肝纤维化程度更严重,且伴有明显免疫紊乱和门静脉高压等情况,临床诊疗中针对HE合并CHB的患者,应更重视肝脏保护、抗纤维化治疗和免疫状态评估,以延缓疾病进展,改善患者的预后。

本研究还发现,单纯重症HE组的PLT、T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞水平显著高于重症HE+CHB组。这些指标的差异提示两组患者的免疫应答特征不同。T细胞数量反映机体对HEV的免疫应答强度。单纯HE患者免疫功能相对正常,能更有效地发动针对HEV的免疫反应,表现为淋巴细胞增多和T细胞活跃<sup>[17]</sup>。而在重症HE+CHB患者中,由于HBV感染持续存在,免疫系统可能受到抑制和破坏,表现为免疫细胞数量减少,尤其是CD8<sup>+</sup>T细胞减少。这种免疫抑制可能使合并感染患者难以有效清除HEV,从而加剧病情并增加慢性化风险。这一发现与既往研究结果相似,Tseng等<sup>[18]</sup>指出,HEV重叠感染可加剧CHB患者的肝脏损伤和病情恶化,尤其是伴有肝硬化的患者,其一年内肝相关死亡率显著增加,表明在慢性肝病背景下,急性HEV感染会进一步恶化患者的预后。Yin等<sup>[19]</sup>的研究也表明,CHB合并急性肝功能不全的患者尽管肝细胞癌发生率较低,但急性肝功能不全是导致高死亡率的主要原因。上述研究结果进一步验证了本研究结论,即重症HE+CHB患者表现出更复杂、更严重的临床特征。

进一步分析抗病毒治疗的影响发现,接受抗病毒治疗的重症HE+CHB患者的TBil、IgG、RF和Ⅳ型胶原水平显著高于未接受抗病毒治疗者,而未治疗者则表现出更高的PLT、T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞水平。抗病毒治疗虽然在控制HBV方面取得了一定效果,但可能同时抑制患者的免疫功能,导致免疫应答减弱、T细胞计数降低<sup>[20-21]</sup>。值得注意的是,重症HE+CHB抗病毒治疗组患者的Ⅳ型胶原水平显著增高,提示重叠感染患者在抗病毒治疗过程中可能需要更为密切的纤维化监测和早期干预。

综上所述,本研究发现重症HE的危险因素包括年龄、合并CHB、ApoA、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T细胞比值、IL-6、Ⅳ型胶原水平。单纯HE也可进展为重症甚至导致患者死亡;重症HE+CHB患者更易出现腹水、免疫反应更紊乱,且肝纤维化指标升高提示HEV感染可能导致病情慢性化倾向。本研究局限与不足之处在于为单中心、回顾性研究,未来可开展前瞻性队列研究,进一步完善HE相关重症患者危险因素的调查与监测,加强对危重患者的系统管理,优化免疫应答,避免肝功能恶化和慢性化进展,以改善患者预后。

## 参考文献

- [1] 曾子倩, 邓凯文, 庄春兰, 等. 戊型肝炎的肝外表现及其致病机制研究进展[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2024, 63 (3): 431-441.
- [2] 杨艳芬, 史诗, 刘晓芳, 等. 基于无创诊断指标构建乙型肝炎肝硬化上消化道出血的预测模型研究[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34 (5): 58-64.
- [3] IQBAL H, MEHMOOD B F, SOHAL A, et al. Hepatitis E infection: a review[J]. World J Virol, 2023, 12 (5): 262-271.
- [4] 吴静, 范志娟, 刘树业. 慢性乙型肝炎发展为肝细胞癌过程中血浆游离氨基酸水平的变化及临床意义[J]. 天津医药, 2024, 52 (7): 738-743.
- [5] LI Q, CHEN C, HUANG C, et al. Noninvasive models for predicting poor prognosis of chronic HBV infection patients precipitating acute HEV infection[J]. Sci Rep, 2020, 10 (1): 2753.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection [J]. J Hepatol, 2018, 68 (6): 1256-1271.
- [7] 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. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27 (1): 18-26.
- [8] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27 (12): 938-961.
- [9] NASIR M, WU G Y. HEV and HBV dual infection: a review[J]. J Clin Transl Hepatol, 2020, 8 (3): 313-321.
- [10] QIU L X, HUANG Y, QUAN J L, et al. Prognosis of hepatitis E infection in patients with chronic liver disease: a meta-analysis[J]. J Viral Hepat, 2023, 30 (2): 101-107.
- [11] MA Y, DU L, ZHOU S, et al. Association of direct bilirubin to total bilirubin ratio with 90-day mortality in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1286510.
- [12] ASLAN A T, BALABAN H Y. Hepatitis E virus: epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26 (37): 5543-5560.
- [13] KHANAM A, CHUA J V, KOTTILIL S. Immunopathology of chronic hepatitis B infection: role of innate and adaptive immune response in disease progression[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (11): 5497.
- [14] ZHENG P, DOU Y, WANG Q. Immune response and treatment targets of chronic hepatitis B virus infection: innate and adaptive immunity[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1206720.
- [15] ZHAN Y, TAO Q, LANG Z, et al. Serum ribonucleotide reductase M2 is a potential biomarker for diagnosing and monitoring liver fibrosis in chronic hepatitis B patients[J]. J Med Virol, 2023, 95 (10): e29157.
- [16] 康晓迪, 许艳丽, 白玉青, 等. 替诺福韦治疗慢性乙型肝炎的疗效及对血清 HA、LN、IV-C、PC-III 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21 (16): 3059-3063.
- [17] 张柯欣, 朱赞, 马培凯, 等. 基于戊肝病毒的嵌合病毒样颗粒对人乳头瘤病毒 16 型肿瘤免疫治疗作用的研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40 (23): 3251-3256.
- [18] TSENG T C, LIU C J, CHANG C T, et al. HEV superinfection accelerates disease progression in patients with chronic HBV infection and increases mortality in those with cirrhosis[J]. J Hepatol, 2020, 72 (6): 1105-1111.
- [19] YIN J, XU X, PU R, et al. A lower HCC incidence in chronic HBV-infected patients recovered from acute-on-chronic liver failure: a prospective cohort study[J]. J Oncol, 2022, 2022: 5873002.
- [20] 黄敏敏, 吴新娟, 邵佳微. 大黄廬虫胶囊辅助抗病毒治疗慢性乙型肝炎临床研究[J]. 新中医, 2021, 53 (16): 92-95.
- [21] YE G, CHEN C, ZHOU Y, et al. Anti-HBc mirrors the activation of HBV-specific CD8<sup>+</sup> T cell immune response and exhibits a direct effect on HBV control[J]. Antiviral Res, 2024, 230: 105975.

(2025-07-17 收稿; 2025-08-29 修回)

(本文编辑: 袁春英)