DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.02.036
第22卷第2期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 2
2000年2月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Feb. 2000

临床研究

文章编号:1000-5404(2000)02-0185-04

507例HDV感染肝炎患者临床研究

顾小红[1],李奇芬[2],王宇明[2] (第三军医大学:[1]附属大坪医院野战外科研究所消化内科,重庆 400042;[2]附属西南医院感染病科、全军传染病专科中心,重庆 400038)

提 要 目的:分析丁型肝炎病毒(HDV)感染患者临床特点,探讨丁型肝炎发病机制。方法:对507例HDV(+)肝炎患者各临床类型肝炎的发病率、疾病转归、临床表现、肝功能、肝炎病毒标志物等进行统计分析,以213例HDV(-)乙型肝炎患者作对照。结果:HDV感染后重型肝炎和肝硬化的发生率及病死率均较HDV(-)者高($P<0.01$)。HDV(+)患者出血、腹水、肝性脑病、并发症的发生率及ALT反复增高和增高幅度均较HDV(-)者高($P<0.01$或0.05),且慢性肝炎重度和重型肝炎患者主要肝功能改变也较对照组明显($P<0.01$),而血清HBeAg检出率降低($P<0.01$)。HDV(+)的HBV DNA(-)组的$HBeAg_{(-)}$表达高于HBV DNA(+)组($P<0.01$)。急性肝炎、重型肝炎和肝硬化$HDAg_{(+)}HBeAg_{(-)}$表达高于$HDAg_{(+)}HBeAg_{(+)}$表达($P<0.01$或$P<0.05$)。结论:HDV感染与慢性肝炎重度、重型肝炎和肝硬化的发生及预后密切相关。HDV感染可抑制HBV DNA复制或$HBcAg$表达。HDV的直接细胞毒性作用在急性肝炎中可能起主要致病作用。HDV重叠感染的乙肝患者其病情加重、病死率增高和慢性化过程中,HDV可能起了主要促进作用。

关键词 丁型肝炎;发病机制
中图法分类号 R512.640.2 文献标识码 A

Analysis of clinical characteristics of 507 cases of Hepatitis with HDV infection

GU Xiao-hong, LI Qi-fen, WANG Yu-ming (Department of Gastroenterology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038)

Abstract **Objective**: To analyze the clinical characteristics of the patients with HDV infection and to investigate the pathogenesis of hepatitis D. **Methods**: The morbidity, prognosis, clinical features, liver function tests and hepatitis virus markers of 507 patients with HDV(+) hepatitis were statistically analysed and compared with 213 patients with HDV(-) hepatitis B as control. **Results**: The morbidity of serious chronic hepatitis (serious CH), severe hepatitis(SH), and liver cirrhosis(LC) and the mortality of the HDV(+) patients was higher than that of the HDV(-) HB patients. The prognosis was obviously worse than that of HDV(-) HB patients ($P<0.01$). The morbidity of complications, bleeding, ascites, hepatic coma (encephalopathy) and the ALT intermittently increased level was higher than those in HDV(-) patients ($P<0.01$ or 0.05). The liver function test in serious CH and SH patients showed more severely damaged than those in HDV(-)HB patients of the same types ($P<0.01$) but the detection rate for serum HBeAg in HDV(+) patients was obviously lower than that in HDV(-) patients. In acute hepatitis (AH), SH and LC patients expression of serum $HDAg_{(+)}$ $HBeAg_{(-)}$ in HBV DNA(-) patients was higher than that in HBV DNA(+) patients ($P<0.01$). **Conclusion**: There was a close relationship between the morbidity of serious CH, SH, LC and the prognosis and HDV infection, HDV infection may inhibit the replication of HBV DNA or expression of HBeAg. The direct cytoxic effect of HDV on hepatocytes may play an important role in the pathogenesis of AH and in aggrevating the illness states to severe type.

Key words Hepatitis D; pathogenesis

丁型肝炎病毒(Hepatitis D virus, HDV)是一种严重威胁乙型肝炎患者预后的肝炎病毒。虽然近年丁型肝炎的流行有所下降,但HDV感染所致的慢性肝病仍然是影响人们健康的主要因素(包括肝细胞癌)。1977年

作者简介:顾小红(1968.6),女,四川省绵阳市人,硕士,主治医师,主要从事丁型肝炎发病机制方面的研究,发表论文9篇。电话:(023)68757342

收稿日期:1999-09-18;修回日期:2000-01-11

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Rizzetto[1]发现HDV病毒至今，有关HDV的分子生物学研究已经取得了很大成就，但至今国内外尚无有关HDV感染患者的大样本临床统计分析报道，本研究试图通过507例丁型肝炎患者的临床分析，以期对其有一较为全面的认识，现报告如下。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

507病例均为我科1988～1998年住院经血清和/或肝组织检测证实有HDV感染的乙型肝炎患者（其血清HDAg、抗-HD、抗-HDIgM至少一项阳性，或肝组织免疫组化检测HDAg阳性），其中明确HDV/HBV同时感染者61例，归属在急性肝炎组，余均为重叠感染，归属相应临床类型组。急性肝炎（Acute hepatitis，AH）85例，慢性肝炎轻度（Mild chronic hepatitis，Mild-CH）42例，慢性肝炎中度（Moderate chronic hepatitis，Mode-CH）75例，慢性肝炎重度（Serious chronic hepatitis，Seri-CH）118例，重型肝炎（Severe hepatitis，SH）92例，肝炎肝硬化（Liver cirrhosis，LC）84例，原发性肝细胞癌（Hepatocellular carcinoma，HCC）11例。以1989～1994年我科经肝穿刺肝组织病理学检查确诊的213例血清HDAg、抗-HD、抗-HDIgM均阴性，或肝组织免疫组化检测HDAg阴性）乙型肝炎作对照，其中AH 26例，Mild-CH 58例，Mode-CH 54例，Seri-CH 40例，SH 22例，LC 10HDV阴性（其例，HCC 3例。临床诊断标准以1995年《病毒性肝炎防治方案（试行）》为依据。

1.2 主要仪器和试剂来源

乙肝病毒标志物ELISA试剂盒，购自上海实业科华生物技术有限公司。丁肝病毒标志物（HDAg、抗-HD、抗HDV-IgM）ELISA试剂盒，1988～1989年标本用中国预防医学科学院病毒所试剂盒，1990年及以后用本院以HDAg合成肽制备的ELISA试剂盒。HBV DNA斑点杂交试剂盒购自华西医科大学肝病研究所。

1.3 检测指标和方法

肝炎病毒标志物和HBV DNA斑点杂交检测均按试剂盒说明书操作，每次检测同时设立阳性和阴性对照；肝功能检测：血清丙氨酸转氨酶（ALT）、总胆红素（TB）、直接胆红素（DB）、白蛋白、球蛋白（γ-球蛋白GT）、凝血酶原时间（PT），均采用化学方法检测，结果采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。

1.4 统计学处理

百分率和构成比采用 χ^2 检验，生化指标比较采用 u 检验及方差分析。

2 结果

2.1 HDV感染后各临床类型肝炎发病率

HDV感染后慢性肝炎重度（92/507，18.15%）和肝硬化（84/507，16.57%）的发生明显增多，与HDV（－）乙型肝炎患者（22/213、10.33%，10/213、4.69%）比较有显著性差异（$P<0.01$）。

2.2 HDV（＋）肝炎患者预后分析

HDV（＋）肝炎患者临床治愈率、好转率和死亡率为39.25%（199/507），36.67%（186/507）和24.06%（122/507）。HDV（－）患者为67.14%（143/213），25.35%（54/213）和7.04（15/213），两组比较有显著差异（$P<0.01$），其中重型丁型肝炎死亡率（66.30%，61/92）明显高于重型乙型肝炎（22.73%，5/22），临床治愈率（13.04%，12/92）和好转率（20.65%，19/92）均低于重型乙型肝炎（32.82%，7/22；45.45%，10/22），$P<0.01$。

2.3 HDV（＋）肝炎患者临床主要症状和体征

统计发现：HDV（＋）患者出血、腹水和肝性脑病发生率分别为8.48%（43/507）、26.43%（134/507）和17.36%（88/507），HDV（－）患者为1.88%（4/213）、10.33%（22/213）和6.57%（14/213），两组比较差异非常显著（$P<0.01$）。HDV（＋）者并发症发生率为26.92%（136/507），3种以上并发症发生率为9.07%（46/507），各型肝炎中，3种以上并发症的发生以HDV（＋）重型肝炎最高28.13%（27/92），HDV（－）乙型肝炎则分别为10.79%（23/213）、2.35%（5/213）和9.09%（2/22）。并发症以肝性脑病发生率最高为42.65%（58/136），其次是上消化道出血32.35%（44/136）、原发细菌性腹膜炎25.74%（35/136）、肝肾综合征22.06%（30/136）、代谢紊乱19.12%（26/136）、脑水肿13.24%（18/136）、感染性休克8.09%（11/136）等。

2.4 肝功能检测结果及对照

慢性丁型肝炎重度和重型丁型肝炎的TB（μmol/L）（312.44±129.50、281.88±172.22）、DB（μmol/L）（191.66±110.39、223.51±122.60）、PT（s）（35.49±4.76、33.88±8.09）和球蛋白（g/L）（33.57±13.10、34.64±8.90）增高和白蛋白（g/L）（31.75±7.54、31.70±3.52）下降，均较HDV（－）慢性乙型肝炎重度和重型乙型肝炎TB（μmol/L）（184.81±87.55、216.23±68.42）、DB（μmol/L）（115.56±60.58、177.00±35.75）、PT（s）（23.49±7.54、23.50±8.10）、球蛋白（g/L）（30.81±7.21、30.23±3.27）和白蛋白（g/L）（33.06±5.93、33.51±4.90）变化明显（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）。

2.5 HDV（＋）患者血清肝炎病毒标志物检测结果

507例HDV（＋）肝炎患者HBV标志物阳性率，HBsAg 73.37%（372/507）、anti-HBs 8.09%（41/507）、HBeAg 25.44%（129/507）、anti-HBe 36.09%（183/507）、anti-HBc 71.60%（363/507）、anti-HBcIgM 43.98%（223/507），而HDV（－）肝炎患者HBV各标志物为82.76%（176/213）、7.04%（15/213）、40.85%（87/213）、37.09%（79/213）、73.71%（157/213）和38.50%（82/213），其中HBeAg表达有显著差异（$P<0.01$）。HBV DNA与HDV/HBV标志物关系见表1，HDV与HBeAg关系见表2。

2.6 HDV（＋）患者ALT反复增高和增高幅度比较

HDV（＋）患者ALT反复增高发生率（20.51%，104/507）和增高幅度[（289.48±264.28）U\L]均比HDV（－）患者[（11.27%，24/213），（215.47±78.56）U/L]高（$P<0.05$）。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1　109 例 HDV(＋)肝炎患者 HBV DNA 与 HDV/HBV 标志物的关系

Tab 1　Relationship between serum HBV DNA and HDV/HBV markers in 109 cases of HDV positive patients

HBV DNA	n	HDAg(＋)HBeAg(＋)	HDAg(＋)HBeAg(－)	anti－HD(＋)HBeAg(＋)	anti－HD(＋)HBeAg(－)
＋	55	19 (34.55%) *	21 (38.18%) **	5 (9.09%) *	7(12.73%)
－	54	7 (12.96%)	35 (64.81%)	0(0%)	9 (16.67%)

HDAg(＋) includes anti HDIgM(＋); * : $P < 0.01$ *vs* HBV DNA(－)

表 2　HDV(＋)肝炎患者血清 HDV 标志物与 HBeAg 关系

Tab 2　Relationship between serum HDV markers and serum HBeAg in hepatitis D patients

Type	n	HDAg(＋)HBeAg(＋)	HDAg(＋)HBeAg(－)	anti－HD(＋)HBeAg(＋)	anti－HD(＋)HBeAg(－)
MH	85	4(4.71%)	27(31.76%) **	3(3.53%)	25(29.41%) #
Mild－CH	42	8(19.05%)	12(28.57%)	3(7.14%)	7(16.67%)
Mode－CH	75	10(13.33%)	18(24.00%)	5(6.67%)	11(14.67%)
Seri－CH	118	41(34.75%)	57(48.31%)	7(5.93%)	15(12.71%)
SH	92	25(27.17%)	54(58.70%) *	7(7.615)	28(30.43%) #
LC	84	13(15.48%)	31(36.90%) **	1(1.19%)	11(13.10%) #
HCC	11	2(18.18%)	4(36.36%)	0(%)	2(18.18%)
total	507	103(20.32%)	204(40.24%) **	26(5.13%)	99(19.53%) #

HDAg(＋) include anti HDIgM(＋); * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$ *vs* HDAg(＋)HBeAg(＋); # : $P < 0.01$ *vs* anti－HD(＋)HBeAg(＋)

3　讨论

本研究发现 HDV 感染后重型肝炎、肝硬化的发生率及病死率均较单纯 HBV 感染者为高，而预后明显较单纯 HBV 感染者为差，提示 HDV 感染后常见病情加重，预后较差。HDV(＋)患者发生腹水、出血、肝性脑病及并发症的发生率明显高于 HDV(－)乙型肝炎，而且同时出现 3 种以上并发症患者也是 HDV(＋) 乙型肝炎高于 HDV(－)乙型肝炎，发生以上现象者主要是重叠 HDV 感染的慢性肝炎患者，因此可提示：乙型肝炎患者一旦重叠 HDV 感染，常见病情加重、并发症多、预后差。

肝功能反映肝组织病变程度，慢性肝炎随着炎症活动的加重，血清 ALT、TB、DB、PT、球蛋白、γ-GT 水平升高，白蛋白水平减低，这些指标是反映肝损害程度的较可靠指标。根据统计资料显示：HDV(＋)慢性肝炎重度和重型肝炎的 TB、DB、PT 、球蛋白升高和白蛋白下降均较慢性乙型肝炎重度和重型乙型肝炎明显。尽管 ALT 反映肝损害极为敏感，但增高的程度与肝组织损害的严重程度并不一致，临床上可见病情严重的重型患者呈酶胆分离现象，ALT 水平就不一定很高，而有的急性肝炎 ALT 反可很高，故不能完全以 ALT 升高的幅度来判断病情的严重性，但 ALT 的反复波动多是反映肝细胞反复破坏、病情波动和病情严重的指标。本组 HDV(＋)肝炎患者 ALT 反复波动发生率 20.51%(104/507)，虽然低于国外文献报告 30.6% (11/36)，但却明显高于 HDV(－)乙型肝炎组 13.15%(28/213)，ALT 增高幅度也较 HDV(－)乙型肝炎高。表明 HBV 感染者一旦重叠 HDV 感染，使肝细胞再次损害，或已有损害的肝细胞病变加重，肝细胞膜破坏，ALT 又大量释放入血，血清 ALT 又增高。正是 HDV 和 HBV 的双重作用使重叠感染 HDV 的乙型肝炎多演变成进行性肝损害过程，在一些肝衰竭患者此过程很快就终止了，然而其它一些病例可持续很多年，最终结果或是肝硬化、或肝细胞癌、或演变成非活动性肝炎、或完全缓解。

HBeAg 是反映 HBV 复制的指标，HDV(＋)肝炎患者的血清 HBeAg 检测率明显低于乙型肝炎组，说明 HDV(＋)乙型肝炎中 HBV 是低水平复制，HDV 感染可能具有抑制 HBV 复制作用。HDV(＋)乙型肝炎患者血清 HBV DNA(－)组的 HDAg(＋) HBeAg(－)表达明显高于 HBV DNA(＋) 组，进一步说明 HDV 确实有抑制 HBV DNA 复制作用[2]。虽然 HDV 和 HBV 联合感染往往引起急性肝炎或自限性肝炎过程，但有报道 PCR 检测病毒性肝炎细胞核酸已经肯定 HDV 复制占 HDV/HBV 同时感染的 93% ~ 100%[1,3]，而 HBV 仍然是最初的低水平表达，随时间的推移而变得不可检测，此提示急性肝炎中 HDV 的作用占绝对优势[4]。在急性肝炎中 HDAg(＋) HBeAg(－) 表达明显高于 HDAg(＋) HBeAg(＋) 表达，此可提示虽然 HDV/ HBV 同时感染并不加重乙肝患者病情，但 HDV 感染所致的急性肝炎中 HDV 的直接细胞毒性可能起主要致病作用，此与报道一致。重型肝炎和肝硬化中 HDAg(＋)HBeAg(－)表达高于 HDAg(＋) HBeAg(＋) 表达，结合患者预后分析，可发现在重叠有 HDV 感染的慢性乙肝患者其病情加重、病死率增高和慢性化过程中，HDV 可能起了主要促进作用。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

最初认为 HDV 感染患者发生肝细胞癌很罕见，但 Tappero 等[5]研究发现 HDV 感染患者肝脏有 c-myc 表达，其表达与 HDAg 表达密切相关，与 HBV 感染无关，因而认为持续感染 HDV 的患者肝细胞癌的危险性高，HDV 具有促致癌作用。在本组 507 例 HDV 感染患者中有 11 例(2.16%)发展为肝细胞癌，其肝炎血清标志物分析发现有 10 例 HDAg(+)，提示对于长期 HDAg 阳性的 HDV 慢性感染者，应警惕肝细胞癌的发生。

参考文献

[1] Rizzetto M. The delta agent[J]. Hepatology, 1983, 3(5): 729-737.

[2] We J C, Chen T Z, Huang Y S, *et al*. Natural history of hepatitis delta virus superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction[J]. Gastroenterology, 1995, 108(3): 796-806.

[3] Jardi R, Buti M, Cotrina M, *et al*. Determination of hepatitis delta virus RNA by polymerase chain reaction in acute and chronic delta infection[J]. Hepatology, 1995, 21(1): 25-29.

[4] Tang J R, Cova L, Lamelin J P, *et al*. Clinical relevance of the detection of hepatitis delta virus RNA in serum by RNA hybridization and polymerase chain reaction[J]. J Hepatol, 1994, 21(6): 953-960.

[5] Tappero G, Natoli G, Anfossi G, *et al*. Expression of the c-myc protoncogene production in cells infected with the hepatitis delta virus[J]. Hepatology, 1994, 19(5): 1 101-1 114.

(编辑 陈聪连)

(上接 184 页)

2 结果

吸入沙丁胺醇前后 FVC、FEV1、FEV1%、PEF、FEF25%~75%、Vmax75、Vmax50、Vmax25 差异均非常显著($P<0.01$)。按照支气管舒张试验阳性标准，FEV1、FEV1%和 FEF25%~75%的阳性率分别为 36.73%、20.41%和 44.8%；而 Vmax75、Vmax50、Vmax25 分别为 36.7%、42.9%、42.9%，PEF 仅为 24.5%。吸入沙丁胺醇前后 Raw 和 sGaw 均数及差值显著性和阳性率。用药前后 Raw，Gaw，sRaw，sGaw 差异非常显著($P<0.01$)。按照支气管试验阳性标准，Raw，Gaw 阳性率分别为 41%和 44.9%；sRaw 和 sGaw 的阳性率最高分别为 61.22%和 69.4%。

3 讨论

哮喘患者支气管平滑肌痉挛是气流受限的重要因素。支气管扩张试验是诊断哮喘的重要客观依据。尤其是一些哮喘病史不典型的病人，支气管扩张试验是诊断哮喘的关键依据。以往将 FEV1 和 PEF 作为评价支气管阻塞程度可逆指标[3]。本研究对缓解期哮喘患者吸入 0.2 μg β-激动剂后，观察了多项肺功能指标。结果：吸入β-激动剂前后的参数差异非常显著($P<0.01$)，虽然用药前后 FEV1 的改善率平均达 15.76%，PEF 达 8.56%。但按阳性标准，其 FEV1 阳性率仅为 36.73%，PEF 为 24.5%，而 PEF25%~75%为 44.6%，Vmax50 为 42.9%，Vmax25 为 42.9%阳性率高于 FEV1 和 PEF。因此，哮喘患者在作支气管舒张试验时除观察 FEV1、PEF 外，更应考虑 FEF25%~75%，Vmax50，Vmax25 等指标阳性率的变化。

气道阻力是肺泡内的压力和气道开口处的压力之间的压力差，Raw 能较准确和敏感地反映气道口径大小。气道传导率是 Raw 的倒数，即每单位驱动压所引起的流量，由于 Raw 与测定时的肺容积有关，即同一受试者在不同的肺容积下所得的 Raw 与肺容积之间呈双曲线关系，而 Gaw 与肺容积之间呈直线关系，意味着每单位肺容积的气道传导率即比气道传导率，不受测定当时肺容积的影响。本研究结果显示，吸入β-激动剂之后，Raw 阳性率为 41%，Gaw 为 44.9%，sRaw 和 sGaw 分别为 61.22%和 69.4%，其阳性率明显高于 FVC、FEV1、FEV1%、PEF、FEF25%~75%、Vmax75、Vmax50、Vmax25，其中 sGaw 和 sRaw 的阳性率最高，故 sGaw 和 sRaw 是支气管扩张试验的敏感指标，更适合进行个体间用药前后的比较。

上述情况表明，哮喘患者作支气管扩张试验时仅以 FEV1 改善大于基础值 15%为阳性标准，将有较多经临床诊断为哮喘患者达不到此标准。我们认为，哮喘患者在作支气管舒张试验时除观察 FEV1 外，更应考虑 FEF25%~75%、Vmax50、Vmax25 等指标的变化，有条件单位应测定 Raw、Gaw、sRaw、sGaw，提高支气管扩张试验阳性率，以对评价本试验更加客观。

关键词 哮喘；支气管扩张试验；肺功能
中图法分类号 R562.2+5 文献标识码 B

参考文献

[1] 中华医学会呼吸系病学会. 支气管哮喘的定义，诊断，严重度分级及疗效判断标准[J]. 中华结核和呼吸杂志，1997，20(5)：261

[2] 王金平，贾巨才，钱桂生. 气道阻力，气道传导率测定在慢性阻塞性肺疾病的应用[J]. 第三军医大学学报，1995，17(4)：312-314.

[3] Manthous C A, Hall J B, Caputo M A, *et al*. Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated paients with severe asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151(2): 310-314.

(编辑 郭建秀)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net