DOI:10.16016/j.1000-5404.1986.04.006

重型肝炎中甲、乙型肝炎病毒合并感染的探讨

李奇芬 谢 明* 吴纯清

（第一附属医院 传染科）

提 要 报告经血清免疫学抗HAVIgM、抗-HBcIgM、HBV-DNA、HBsAg/IgM复合物以及乙肝三种抗原抗体系统检测48例重型肝炎中甲、乙型肝炎病毒感染情况。结果：31例为HBV感染，1例为HAV感染，1例未定型，15例（31.25%）为甲、乙型合并感染（混合感染7例、重叠感染8例）。15例中亚急性10例、慢性5例；死亡或恶化10例，与同期“单纯”感染的重肝比较，包括主要临床生化指标均无显著差异。有7例患者病程中有近期出现“急黄肝”症状的历史，随后病情突然加重；1例发生在住院期间，且血清抗-HAVIgM转阳，最后死亡。认为合并感染可使部分急、慢性肝炎病情加重，甚至发展成重型。应注意发现。

关键词 病毒性肝炎；甲、乙型肝炎病毒合并感染

随着血清学诊断方法的发展和普及，尤其是诊断甲型肝炎血清学方法抗HAVIgM的建立，为病毒性肝炎病原学诊断的研究，提供了有利条件。在病毒性肝炎患者中，存在甲、乙两型肝炎病毒合并感染的情况，业经证实，且报道日益增多[1-6]。本文就我科近年收治的重型肝炎中甲、乙型肝炎病毒混合或重叠感染的情况，作一分析，试图探讨合并感染的存在及其对预后的影响。

材 料 和 方 法

对象

1983年12月至1985年5月本科收治的经较全面的血清学（见后）检查的重型肝炎48例。其中乙型31例、甲型1例、未定型1例，甲、乙型合并感染15例，后者占31.25%。

合并感染的15例中，亚急性重型10例，慢性重型5例（诊断标准按1984年南宁会议制定的方案，多数有组织学诊断）；甲、乙型混合感染7例、重叠感染8例；男13例、女2例；职业：工人四名、农民[Δ] 4名、教师3名、干部2名、战士和学生各1名；年龄15～49岁（平均30.4岁）。([Δ] 其中1名系复员军人，在部队患乙型肝炎一年多，诊断慢重肝，曾出现过肝性脑病，病情平稳后返乡二月余发病）。

每例患者都测定了下列各血清学指标至少一次。

1. HBsAg：反向间接血凝法（RPHA）。≥1:8[++]判为阳性；

2. 抗HBs：反向间接血凝中和抑制法。≥1:4出现完全抑制者为阳性；

3. 抗HBc：酶联免疫吸附（ELISA）竞争抑制法，军科院提供药盒，每份标本10^{-2}—10^{-4}稀释，抑制率≥50%判为阳性；

4. 抗-HBcIgM：ELISA双抗夹心法。纯IgM抗体由北京生研所提供，自行过DEAE纤维素柱。每份标本均进行10^{-3}、5×10^{-3}稀释，以P/N值≥2.1为阳性；

5. HBeAg和抗HBe：双向琼脂糖免疫扩散法（1D），原倍血清检测；

6. HBsAg/IgM复合物：ELISA法，血清10^{-2}稀释，P/N值≥2.1为阳性；

7. HBV-DNA：^{32}P斑点杂交自显影法。北京人民医院提供药盒。

（上述为乙型肝炎病毒感染依据）

8. 抗HAV-IgM：间接免疫荧光法，302医院提供药盒，以感染细胞内有荧光颗粒为阳性

* 本科研究生

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

(HAV感染指标)。

结　果

(一)48例重型肝炎患者血清学指标检测结果见表1和表2。

表1中Ⅰ组患者，抗HAV-IgM(－)，而HBV感染指标有3～7项阳性，其中抗HBc(＋) 29例，抗HBcIgM(＋)和HBsAg(＋)分别有28例，可确定为HBV感染。Ⅱ组仅抗HAVIgM(＋)，诊断甲型肝炎，Ⅲ组所测甲、乙型各指标均(－)，排除甲、乙型肝炎（未定型）。

表1　重型肝炎"单纯"感染组血清学指标

组别	例数	HBsAg	抗HBs	抗HBc	抗-HBc IgM	HBeAg	抗HBe	HBV-DNA	HBsAg/IgM	抗HAV IgM	诊断
Ⅰ	31	28	6	29	28	4/29	7/29	12/22	18/30	0	乙肝
Ⅱ	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	甲肝
Ⅲ	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	未定型

表2　甲、乙两型肝炎病毒合并感染的重型肝炎血清学指标

病例	性别	年龄	职业	诊断	抗HAV-IgM	HBsAg	抗HBs	HBe-Ag	抗HBe	抗HBc	抗HBc-IgM	HBV-DNA	HBsAg/IgM	转归
朱××	女	21	工	SFH	(＋)	1:16^{++}	(－)	(＋)	(－)	(＋)	(＋)	(＋)	(＋)	临愈
幸××	男	28	教师	SFH	(＋)	1:32^{++}	(－)	(－)	(－)	(＋)	(＋)	…	(＋)	〃
马××	男	22	战士	SFH	(＋)	1:4^{++}	(－)↓(＋)	(－)	(－)	(－)↓(＋)	(－)	(＋)	(－)	〃
谌××	男	27	农	SFH	(＋)	1:64^{++}	(＋)	(＋)	(－)	(＋)	(＋)	…	(＋)	死亡
罗××	男	35	农	SFH	(＋)	1:8^{++}	(－)	(＋)	(－)	(＋)	(＋)	(＋)	(＋)	〃
彭××	男	34	干	SFH	(＋)	1:16^{++}	(＋)	(－)	(－)	(＋)	(＋)	(＋)	(＋)	〃
周××	男	46	干	SFH	(＋)	1:16^{++}	(－)	(－)	(－)	(＋)	(＋)	(＋)	(＋)	〃
向××	男	30	教师	SFH	(＋)	1:16^{++}	(－)	(－)	(－)	(＋)	(＋)	(＋)	(＋)	〃
陈××	男	20	农	SFH	(＋)	1:8^{++}	(－)	…	…	(＋)	(－)	(…)	(－)	〃
颜××	男	47	工	SFH	(＋)	(－)	(＋)	(－)	(－)	(＋)	(＋)	(－)	(＋)	〃
张××	男	31	工	CFH	(＋)	1:8^{++}	(－)	(＋)	(－)	(＋)	(＋)	(＋)	(＋)	临愈
黄××	男	49	工	CFH	(＋)	1:8^{++}	(－)	(＋)	(－)	(＋)	(＋)	…	(－)	〃
李××	男	22	农	CFH	(＋)	1:8^{++}	(－)	(－)	(＋)	(＋)	(＋)	(＋)	(＋)	恶化
陈××	男	24	教师	CFH	(＋)	1:64^{++}	(－)	(－)	(－)	(＋)	(＋)	…	(＋)	死亡
汤　×	女	15	学生	CFH	(＋)	1:8^{++}	(－)	(－)	(－)	(－)	(－)	…	…	死亡

表2可见，15例患者除抗HAV-IgM(＋)外，都有诊断HBV感染的血清学指标3～7项，其中14例HBsAg和/或抗HBc(＋)，12例抗HBc-IgM(＋)，10例HBsAg/IgM复合物(＋)，9/10例HBV-DNA(＋)。只1例单项HBsAg(＋)，该患者(例15)有肾病综合征，长期使用皮激素，发现肝功异常已8个月，院外曾诊断为乙型肝炎，本次系突然高热后病情加重，可能原有慢性乙肝、重叠感染甲肝所致。因此该15例患者甲、乙两型HV合并感染的诊断应无疑问。值得注意是其中有12例标记乙型肝炎现症感染指标抗HBcIgM

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

(+)，表明绝大多数可能近期患者乙型肝炎。

(二)分析合并感染患者：7例（表2中例1～4、5、6～8、10)既往无明显肝病史，起病后病情不断加重，后发展为重型肝炎，血清中除抗HAVIgM(+)外，6例同时抗HBcIgM(+)，1例(-)者于病程中抗HBs和抗HBc转阳，可能系甲、乙两型肝炎病毒的混合感染；另外8例中有7例（表2中例5、6、9、11～15）病初均表现为一般类型的急性或慢性肝炎，病情原已趋于稳定，有的基本稳定达半年，于病程中突然再现发热、纳差、尿黄、乏力等急性肝炎症状，随之病情急剧恶化，迅速发展成重型；例9可能原为HBsAg携带者，故这8例患者可能是在原乙肝基础上重叠感染甲肝。现介绍一例住院期间感染甲肝的病例。

(三)个案（表2中例14）住院号93224。因主诉反复乏力、纳差、尿黄一年多于1984年12月4日第四次入院。患者1983.15/3～10/6因乏力、纳差、巩膜黄染，肝功能异常、HBsAg(+)第一次住本科，诊断为急性乙型病毒性肝炎，经一般治疗后临床治愈出院。肝活检为急肝恢复期，HBsAg(-)。1983.13/9～13/12、1984.10/2～10/9因相同主诉先后两次住院，诊断为慢性活动性肝炎，HBsAg(+)，均于肝功基本正常出院。1984.10，又现乏力、纳差等症，血清谷丙酶80～119u/dl，住县医院，症状无好转于同年4/12再入我科。1/12门诊测sGPT>200u/dl。入院后病情渐好转，肝功基本正常，准备出院。但于1985年元月10～14日低热、再度出现乏力、纳差及尿黄，且日渐加重，12/2出现腹水并伴原发性腹膜炎，23/2肝性脑病Ⅲ°，25/2因消化道出血，感染性休克死亡。病理诊断：亚急性肝坏死（Ⅳ期）。临床诊断：慢性重型病毒性肝炎（甲、乙型重叠感染）。附末次住院期间肝功及病原免疫学指标（图）。

本病例1～3次住院及末次住院初乙型肝

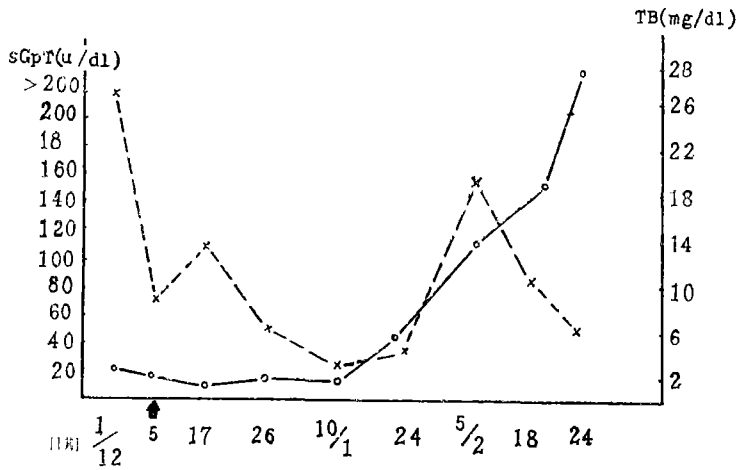


图　陈××末次住院期间主要肝功能变化及病原学指标

炎诊断无疑。末次住院两周时，抗HAVIgM(-)，表明当时尚无HAV感染之证据。住院第36天（10/元）起连续低热四天，继之乏力，消化道症状再现且渐加重，黄疸日益加深，抗HAVIgM两次(+)，表明罹患甲肝，可能HAV感染使尚未恢复之肝脏加重损伤，从而促进死亡。

(四)比较甲、乙两型肝炎病毒合并感染患者与同期仅有甲型或乙型肝炎病毒之“单纯”感染的重型肝炎的血清胆红素、谷

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

丙转氨酶、纤维蛋白元和胆固醇之平均值各自为19.8mg/dl、17.4mg/dl；320.8u/dl、197.8u/dl；104.3mg/dl、118.2 mg/dl和103.1mg/dl、84.0mg/dl，两组间无显著差异（P＞0.05），两组病死率分别为66.6%（10/15例）和60.6%（20/33例），也无明显差异。

讨　论

（一）近年发现，在甲、乙两型病毒性肝炎都是高发区的我国，两种病毒合并感染（包括混合感染和重叠感染）的患者，确实不少。[1-4][7]。据董氏报告[3]，我国儿童中，这两种肝炎病毒的混合感染率为10.28%，而重叠感染竟高达69.23%；皇甫氏[4]报告在成年急、慢性病毒性肝炎中，甲乙型合并感染的也有18%的发生率；本文48例重型肝炎中，有15例（31.25%）为甲、乙型合并感染，实应予以重视。

（二）甲、乙两型肝炎病毒合并感染时，二者间有无干扰、对病情有何影响？至今认识尚未统一。文献报告[3][5][8]HBV感染者在重叠感染HAV时，可见到部分患者HBsAg滴度暂时下降，肝细胞内的HBsAg暂时减少或消失，认为这可能是HAV对HBV的抑制；有的作者[3]对比单纯急性甲肝与有HBV感染的急性肝炎的谷丙转氨酶和胆红素未见明显差异而认为并不影响病情，但也有乙型肝炎因重叠感染甲肝使病情增重甚至死亡的个案报告[9-11]。本组有7例可能因重叠感染使病情恶化，结合动物实验[6]证明混合感染的猩猩的肝损伤较单纯感染为重，说明合并感染可能使部分急、慢性肝炎患者病情加重而发展成重型。当然，影响重型肝炎的发生和预后的因素十分复杂，尚有δ因子和非甲非乙重叠感染的可能，不能仅根据血清中检测到某种抗原或抗体武断判定，但本结果对进一步研究重型肝炎的发生，提供一可供思考的线索。

（三）甲、乙型肝炎病毒合并感染的诊断，在目前血清学诊断手段已可普及的情况下，并不难做到。问题是要想到去做，即不应满足于已确定为某型的诊断，尤其是慢性乙型肝炎患者病情“波动”时，要想到重叠感染的可能。在传染病房中，应加强病员管理，严格消毒隔离制度，防止甲、乙型肝炎之间的交叉感染；对已暴露于甲肝病毒的乙肝患者，应考虑早期使用高价免疫球蛋白等以进行适当保护。

参 考 文 献

1. 金桂芳。中华医学杂志 1982；63:556
2. 夏奇琴，等。中华传染病杂志 1984；2(1):73
3. 董永绥，等。第四届全国病毒性肝炎会议资料
4. 皇甫玉珊，等。302医院1985年论文汇编
5. 田野·邦彦，等。肝脏 1982；23(4):420
6. Drucker J, et al. J Infect Dis 1979；139:338
7. 鸿江、和祥，等。肝脏 1983；24(9):1021
8. Pizza M, et al. Brit Med J 1982；284:1913
9. 堀江·裕，等。肝脏 1981；22(6):889
10. Willson RA, et al. JAMA 1981；245(24):2495
11. 段怒诚。中华儿科 1981；3:151

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

A Study on Mixed Infection of Hepatitis Viruses A and B in Fulminant Hepatitis

Li Qifen, et al

(Department of Infectious Diseases, First Teaching Hospital, Third Military Medical College)

Anti-HAV-IgM, anti-HBc-IgM, and three antibody systems of hepatitis B were tested in 48 patients with fulminant hepatitis to determine which of the hepatitis viruses A and B was the causative agent. HBV was found in 31 cases, HAV in one case, mixed infection of HBV and HAV in 15 cases (31.25%),and uncertain agent in 1 case.

Ten cases out of the 15 with mixed infection were subacute, and the other 5 chronic. 13 patients were male and 2 female. The age of the patients ranged from 15 to 49 years with an average of 30.39. The clinical conditions of 10 cases became more serious and some of them even died during hospitalization. The clinical and biochemical parameters of the patients with mixed infection showed no statistical difference from those of the patients with single infection of either HBV or HAV of the same time period. 7 patients complained of sudden aggravation of their clinical conditions after they exhibited a group of symptoms and signs of "acute icteric hepatitis". One such case was found during his hospitalization and his anti-HAV-IgM turned positive at the same time. This patient died eventually.

It is considered that aggravation of acute or chronic hepatitis can be resulted from superinfection and this problem deserves close attention.

Key words: Viral hepatitis; Mixed infection of hepatitis viruses A and B

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