

# 初始抗戊型肝炎病毒免疫球蛋白M阴性的3例戊型肝炎病毒感染者临床特点分析

邓浩辉<sup>1,2</sup>, 梁淑珍<sup>1</sup>, 刘惠媛<sup>2</sup> [1. 佛山市顺德区第五人民医院（佛山市顺德区龙江医院） 感染科, 广东 佛山 528318; 2. 广州医科大学附属市八医院 重症肝病科, 广东 广州 510000]

**摘要:** 戊型肝炎病毒（hepatitis E virus, HEV）是导致急性病毒性肝炎常见的病原体，抗-HEV免疫球蛋白M（immunoglobulin M, IgM）是重要的诊断指标之一。本文报道3例基因4型HEV感染者，患者在入院时初始抗-HEV IgM均为阴性，住院期间复查阳转，抗-HEV IgM阳转时伴抗-HEV免疫球蛋白G（immunoglobulin G, IgG）阳转或水平升高。3例HEV感染者的临床数据提示，对于肝功能异常原因未明且初始抗-HEV IgM阴性的中老年和免疫功能缺陷的患者，建议重新检测抗-HEV IgM，以进一步确认或排除HEV感染。

**关键词:** 肝炎病毒，戊型；免疫球蛋白M；临床分析

## Clinical features of three hepatitis E virus-infected patients with initial anti-hepatitis E virus immunoglobulin M negative: a cases report

Deng Haohui<sup>1,2</sup>, Liang Shuzhen<sup>1</sup>, Liu Huiyuan<sup>2</sup> (1. Department of Infectious Disease, The Fifth People's Hospital of Shunde District, Foshan City (Longjiang Hospital of Shunde District, Foshan City), Guangdong Foshan 528318, China; 2. Department of Critical Hepatology, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangdong Guangzhou 510000, China)

**Abstract:** Hepatitis E virus (HEV) is a common pathogen that causes acute viral hepatitis, anti-HEV immunoglobulin M (IgM) is one of the important diagnostic indicators. In this case report, three symptomatic HEV-infected patients who were initially anti-HEV IgM negative on admission and became positive during hospitalization were reported. When anti-HEV IgM is positive, it is accompanied by a positive conversion or elevated level of anti-HEV immunoglobulin G (IgG). The clinical features of the three symptomatic HEV-infected patients suggested that in clinical practice, older patients or patients with immunodeficiency status who had abnormal liver function with unknown causes and anti-HEV IgM negative on admission were recommended to undergo retesting of the serum anti-HEV IgM to further confirm or exclude HEV infection.

**Keywords:** Hepatitis E virus; Immunoglobulin M; Clinical analysis

戊型肝炎病毒（hepatitis E virus, HEV）是导致急性病毒性肝炎的常见病原体，血清抗-HEV免疫球蛋白M（immunoglobulin M, IgM）是重要的

诊断指标之一。部分确诊戊型肝炎的患者可呈现初始抗-HEV IgM阴性，本文总结3例初始抗-HEV IgM阴性的HEV感染者临床特点，为优化戊型肝炎的诊疗提供理论依据。

### 1 病例资料

1.1 主诉 病例1，女性，52岁，因“尿黄5 d，食欲

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.03.011

基金项目：广东省医学科学技术研究基金项目（A2024644）；佛山市卫生健康局医学科研课题（20230213）

通信作者：刘惠媛 Email: huiyuanliu@163.com

不振3 d”于2017年10月3日入院。病例2，男性，74岁，因“身目黄染、腹胀13 d”于2019年1月16日入院。病例3，男性，51岁，因“尿黄、食欲不振20 d，身目黄染14 d”于2019年2月13日入院。

1.2 现病史

1.2.1 病例1 患者入院前5 d出现尿黄，入院前3 d尿黄加深（如浓茶样），伴明显食欲下降，无腹痛、腹胀、腹泻等不适，曾有低热（37.5℃），外院曾诊断急性上呼吸道感染，经相关治疗（具体不详）后无再发热，外院查肝功能明显异常，遂于广州医科大学附属市八医院进一步治疗。

1.2.2 病例2 患者13 d前饮酒后出现腹胀，以上腹部为主，伴身目黄染，乏力，起病以来症状无明显缓解，入院前1 d在外院查肝功能明显异常，遂于广州医科大学附属市八医院进一步治疗。

1.2.3 病例3 患者20 d前出现尿黄如浓茶样，自觉食欲下降三分之一，伴乏力，曾有发热（具体不详），14 d前出现身目黄染，尿黄如浓茶样，食欲不振进行性加重，遂于本院进一步治疗。

1.3 流行病学史 3例患者均无明确HEV感染流行病学史。

1.4 既往史 病例1既往史无特殊。病例2既往有糖尿病史，一直服用二甲双胍、阿卡波糖等降糖药治疗，血糖控制尚可。病例3为人类免疫缺陷病毒感染，入院前1年已开始抗逆转录病毒治疗（齐多夫定/拉米夫定/奈韦拉平），曾多次因艾滋病相关机会性感染住院治疗。

1.5 体格检查 病例1全身皮肤、巩膜轻度黄染，其余体查无特殊。病例2全身皮肤、巩膜中度黄染，其余体查无特殊。病例3皮肤、巩膜轻度黄染，其余体查无特殊。

1.6 辅助检查

1.6.1 病例1 入院后第2 d（病程第6 d）查抗-HEV IgM和免疫球蛋白G（immunoglobulin G，IgG）均阴性，丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）1415 U/L，天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）680 U/L，总胆红素（total bilirubin，TBil）74.4 μmol/L，γ-谷氨酰转氨酶（γ-glutamyl transferase，GGT）374 U/L，碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）264 U/L，凝血酶原时间（prothrombin time，PT）13.4 s，白蛋白（albumin，ALB）34 g/L。在住院后第8 d（病程第12 d）复查抗-HEV IgM和IgG均阳性。患者其余肝炎病毒指标均阴性。肝脏超声示肝脏实质回声增粗。

1.6.2 病例2 入院后第2 d（病程第14 d）查抗-HEV

IgM阴性，抗-HEV IgG阳性，ALT 1608 U/L，AST 774 U/L，TBil 210.9 μmol/L，GGT 118 U/L，ALP 144 U/L，PT 18.4 s，ALB 26 g/L。在住院后第11 d（病程第23 d）复查抗-HEV IgM转阳，抗-HEV IgG水平升高。在住院后第24 d（病程第36 d）和41 d（病程第53 d）复查抗-HEV IgM和IgG仍阳性。患者其余肝炎病毒指标均阴性。肝脏超声示肝脏实质回声增粗。

1.6.3 病例3 入院后第2 d（病程第21 d）查抗-HEV IgM和IgG阴性，CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数为5个/μl，ALT 134 U/L，AST 253 U/L，TBil 111.9 μmol/L，GGT 1218 U/L，ALP 222 U/L，PT 16.4 s，ALB 24 g/L。住院第14 d（病程第33 d）复查抗-HEV IgM阳转，抗-HEV IgG仍阴性，住院第50 d（病程第69 d）抗-HEV IgM阳性，抗-HEV IgG仍为阴性。患者其余肝炎病毒标志物均阴性。肝脏超声示肝脏实质回声增粗。3例HEV感染者抗-HEV IgM和IgG动态变化见表1。

1.7 入院后诊疗经过 病例1入院后予护肝降酶、退黄等治疗后，肝功能好转出院。病例2入院后予护肝降酶、退黄、降糖、护胃等治疗后，肝功能好转出院。病例3入院后予抗感染、护肝、退黄等治疗，经治疗后因艾滋病合并多器官衰竭死亡。

1.8 血清样本回顾性检测 回顾性对上述3例患者入院后第2 d保留的血清进行HEV RNA检测，3例患者血清HEV RNA均为阳性，然后进行HEV基因测序（HEV ORF2读码框），并构建进化树进行HEV基因分型（图1），结果提示3例患者均为HEV 4型感染。

表1 3例HEV感染者抗-HEV IgM和IgG动态变化（COI）

患者	IgM <sup>a</sup>	IgG <sup>a</sup>
病例1		
病程第6 d <sup>b</sup>	0.638（-）	0.920（-）
病程第12 d	2.716（+）	12.091（+）
病例2		
病程第14 d	0.800（-）	7.546（+）
病程第23 d	4.491（+）	13.766（+）
病程第36 d	3.285（+）	13.141（+）
病程第53 d	1.658（+）	13.904（+）
病例3		
病程第21 d	0.999（-）	0.665（-）
病程第33 d	1.961（+）	0.396（-）
病程第69 d	1.132（+）	0.307（-）

注：<sup>a</sup> 抗-HEV IgM和IgG检测试剂为北京万泰生物药物有限公司的HEV诊断试剂，COI > 1定义为阳性；<sup>b</sup> 本表格均以出现临床症状开始计算抗-HEV IgM和IgG检测时的病程天数。

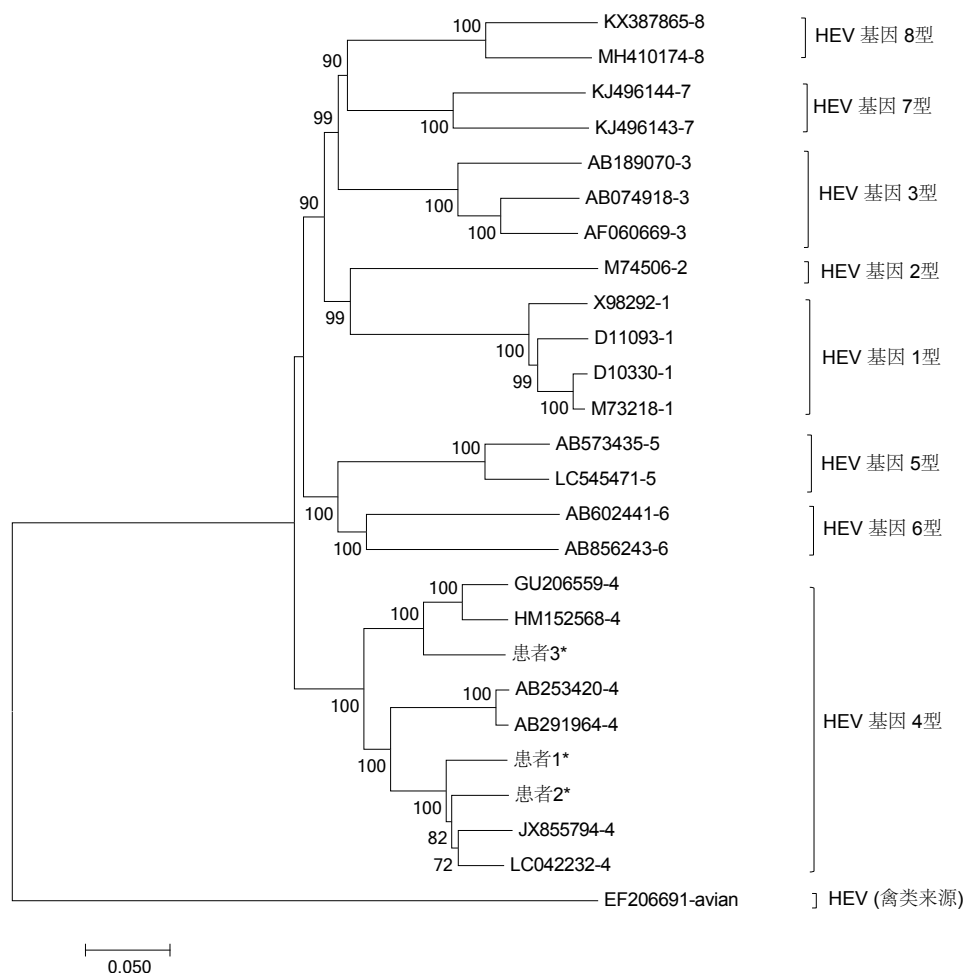


图1 基于 HEV ORF2 读码框构建 N-J 进化树进行 HEV 基因分型

注：3 例患者均为 HEV 4 型。

## 2 讨论

HEV是导致急性病毒性肝炎的常见病原体<sup>[1-4]</sup>。HEV为散发流行，感染常为自限性，大部分HEV感染者无明显临床症状，但少部分患者可出现黄疸性肝炎甚至肝衰竭，准确诊断对HEV的防治有重要作用<sup>[5-10]</sup>。根据2018年欧洲肝脏病协会发布的HEV临床实践指南和2022年国内发布的戊型肝炎防治共识以及相关文献报道，单一抗-HEV IgG阳性并不能作为HEV感染的诊断标准，而抗-HEV IgM是HEV感染的重要依据<sup>[11-13]</sup>。据文献报道，HEV感染潜伏期为2~10周，平均为5~6周<sup>[14]</sup>，绝大部分HEV感染者在临床症状开始或肝功能异常时即可检测出抗-HEV IgM和IgG<sup>[12,15,16]</sup>。抗-HEV IgM是临床常规诊疗中筛查HEV感染的重要方法，较难做到所有肝功能异常患者均行HEV RNA检测，且HEV RNA在血液存留的时间短，易漏诊。本病例报道的3例患者虽然肝功能异常，但无明显流行病学史，初始抗-HEV IgM阴性，在临床常规诊疗中易漏诊。

病原体感染后，特异性IgM抗体的产生与机体免疫状态密切相关<sup>[17-22]</sup>。通过对本研究3例患者的临床特征进行总结，提示对于中老年患者（> 50岁）或合并免疫功能缺陷的HEV感染者可能延迟产生抗-HEV IgM，对于此类患者以及初始抗-HEV IgM阴性、临床上不排除HEV感染的患者，应考虑复查抗-HEV IgM或进行HEV RNA检测以进一步明确。

因既往HEV抗体试剂稳定性差，部分既往HEV研究的诊断标准包含单一抗-HEV IgG阳性者，可能导致部分非HEV急性感染者误诊为HEV急性感染<sup>[23]</sup>，目前检测所用的HEV抗体稳定性已明显提高<sup>[24-28]</sup>，且根据目前戊型肝炎防治共识<sup>[3]</sup>，单一抗-HEV IgG阳性并不能作为HEV感染的诊断依据。根据2022年国内专家共识的诊断标准，对本研究2个中心共142例符合诊断标准的HEV感染者分析，仅发现3例患者初始抗-HEV IgM阴性，因病例数少，下一步应纳入更多初始抗-HEV IgM阴性的患者进行研究，明确其临床特点。

## 参考文献

- [1] 庄辉. 加强慢性戊型肝炎研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(5): 449-454.
- [2] PURCELL R H, EMERSON S U. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease[J]. J Hepatol, 2008, 48(3): 494-503.
- [3] KAMAR N, BENDALL R, LEGRAND-ABRAVANEL F, et al. Hepatitis E[J]. Lancet, 2012, 379(9835): 2477-2488.
- [4] ASLAN A T, BALABAN H Y. Hepatitis E virus: epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(37): 5543-5560.
- [5] 王敏, 刘倩楠, 董源, 等. 我国东部地区老年戊型肝炎流行病学特征[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(4): 79-83.
- [6] 吴蓓, 朱丽, 陈竹, 等. 98例戊型肝炎临床特点分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(2): 37-39.
- [7] 李晓领, 张青, 王李安, 等. 戊型肝炎病毒感染的免疫发病机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(7): 1629-1633.
- [8] CHATZIPRODROMIDOU I P, DIMITRAKOPOULOU M E, APOSTOLOU T, et al. Hepatitis A and E in the mediterranean: a systematic review[J]. Travel Med Infect Dis, 2022, 47: 102283.
- [9] LI H, ZHANG Y, MA Z, et al. HEV prevalence and potential risk factors in a large multi-ethnic youth cohort in China[J]. Virol J, 2021, 18(1): 3.
- [10] 吴健, 向泽, 曹红翠. 戊型肝炎: 从幕后走到台前[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(11): 2521-2523.
- [11] 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.
- [12] 中华医学会肝病学分会. 戊型肝炎防治共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(8): 820-831.
- [13] ZHAO C, WANG Y. Laboratory diagnosis of HEV infection[J]. Adv Exp Med Biol, 2023, 1417: 199-213.
- [14] World Health Organization. Fact sheet hepatitis E[EB/OL]. (2023-6-21). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>.
- [15] DALTON H R, BENDALL R, IJAZ S, et al. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries[J]. Lancet Infect Dis, 2008, 8(11): 698-709.
- [16] 熊晓妍, 刘杏, 尹鑫. 戊型肝炎病原学研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(5): 460-465.
- [17] CHEN M, QIN R, JIANG M, et al. Clinical applications of detecting IgG, IgM or IgA antibody for the diagnosis of COVID-19: a meta-analysis and systematic review[J]. Int J Infect Dis, 2021, 104: 415-422.
- [18] PIRMORADI R, MAKVANDI M, HAGHI N A, et al. Status of anti-HEV IgG and IgM antibodies among the hemodialysis patients in southwest region of Iran[J]. Iran J Microbiol, 2022, 14(5): 759-764.
- [19] SAHU A, DHANZE H, SINGH V, et al. Development of IgM-ELISA for diagnosis of recent infection of Japanese encephalitis virus in equines[J]. Biologicals, 2022, 75: 16-20.
- [20] PÉREZ O M, BALFAGÓN P, CAMACHO J, et al. Comparative evaluation of assays for IgM detection of rubella and measles infections[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed), 2022, 40(1): 22-27.
- [21] DIOUARA A, LO S, NGUER C M, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and associated risk factors in pregnant women attending antenatal consultations in senegal[J]. Viruses, 2022, 14(8): 1742.
- [22] 赵红, 周乙华. 戊型肝炎的实验室诊断[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(5): 466-470.
- [23] 曾庆环, 孙亚男, 李鹏, 等. 急性戊型肝炎血清抗-HEV IgM、IgG和HEV RNA动态变化及其诊断价值[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(6): 813-816.
- [24] YAŞAR O, KARATAYLI E, CENGİZ G, et al. HEV seroprevalence in blood donors in Turkey by two commercial total anti-HEV Ab ELISA kits[J]. J Med Virol, 2019, 91(12): 2174-2181.
- [25] ABRAVANEL F, GOUTAGNY N, JOFFRAY R, et al. Performance characteristics of the VIDAS® ANTI-HEV IgM and IgG assays[J]. J Clin Virol, 2019, 112: 10-14.
- [26] CATTOIR L, VERCAUTEREN K, PADALKO E, et al. Are VIDAS® anti-HEV IgM and IgG assays fit for reliable diagnosis of hepatitis E virus infections? Comparison & case story telling[J]. Acta Clin Belg, 2021, 76(1): 25-31.
- [27] ZHANG Q, ZONG X, LI D, et al. Performance evaluation of different commercial serological kits for diagnosis of acute hepatitis E viral infection[J]. Pol J Microbiol, 2020, 69(2): 217-222.
- [28] ABRAVANEL F, CHAPUY-REGAUD S, LHOMME S, et al. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients[J]. J Clin Virol, 2013, 58(4): 624-628.

收稿日期: 2023-06-19

邓浩辉, 梁淑珍, 刘惠媛. 初始抗戊型肝炎病毒免疫球蛋白M阴性的3例戊型肝炎病毒感染者临床特点分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(3): 69-72.