

· 述评 ·

肝移植受者戊型肝炎病毒感染

郭藩盛 曾强 窦剑

【摘要】 戊型肝炎病毒感染是急性病毒性肝炎的常见病因。近年来，戊型肝炎发病率呈上升趋势，逐渐成为世界范围内急性病毒性肝炎的重要病因。年龄、性别、免疫抑制强度、经济社会因素均是戊型肝炎病毒感染的危险因素。肝移植受者术后需长期应用免疫抑制药进行抗排斥反应治疗，处于免疫抑制状态，易感染戊型肝炎病毒且有引起肝纤维化及肝硬化的风险。因此，在临床工作中应重点关注肝移植受者，同时应进一步明确相关危险因素，以便辅助诊断和采取更严格的预防措施。本文根据现有文献对戊型肝炎病毒病原学特点以及肝移植受者戊型肝炎病毒感染的流行病学特征、临床表现、诊断及治疗进行综述，以期在临床上更好地对肝移植受者戊型肝炎病毒感染进行监测、治疗及预防，改善肝移植受者的预后。

【关键词】 戊型肝炎病毒；肝移植；流行病学特征；慢性戊型肝炎；肝纤维化；肝硬化；利巴韦林；持续病毒学应答

【中图分类号】 R639.R619+3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 03-0004-07

Hepatitis E virus infection in liver transplant recipients Guo Fansheng, Zeng Qiang, Dou Jian. Department of Hepatobiliary Surgery, Hebei Medical University Third Hospital, Shijiazhuang 050051, China
Corresponding author: Dou Jian, Email: 2423978344@qq.com

【Abstract】 Hepatitis E virus infection is a common cause of acute viral hepatitis. In recent years, the incidence of hepatitis E has shown an increasing trend, which has gradually become an important cause of acute viral hepatitis worldwide. Age, sex, intensity of immunosuppression and socio-economic factors are all risk factors for hepatitis E virus infection. Liver transplant recipients require long-term use of immunosuppressive drugs for anti rejection treatment, prone to hepatitis E virus infection and at the risk of liver fibrosis and cirrhosis due to immunosuppression status. Therefore, special attention should be paid to liver transplant recipients in clinical practice. Meantime, related risk factors should be identified to assist diagnosis and take stricter preventive measures. According to literature review, the etiological characteristics of hepatitis E virus and the epidemiological characteristics, clinical manifestations, diagnosis and treatment of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients were reviewed, aiming to properly monitor, treat and prevent hepatitis E virus infection in liver transplant recipients in clinical practice, improving the prognosis of liver transplant recipients.

【Key words】 Hepatitis E virus; Liver transplantation; Epidemiological characteristics; Chronic hepatitis E; Liver fibrosis; Cirrhosis; Ribavirin; Sustained virological response

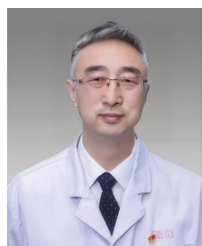
DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023216

基金项目: 2022年度河北省医学科学研究课题计划(20220121)

作者单位: 050051 石家庄, 河北医科大学第三医院肝胆外科

作者简介: 郭藩盛 (ORCID 0009-0001-1369-2320), 硕士研究生, 研究方向为肝移植, Email: 1325068712@qq.com

通信作者: 窦剑 (ORCID 0000-0002-2750-8715), Email: 2423978344@qq.com



作者简介: 窦剑, 主任医师, 硕士研究生导师, 原河北医科大学第三医院副院长、肝胆外科主任。兼任中华医学会器官移植学分会第八届委员会常务委员、中国中西医结合外科专业委员会委员、河北省器官捐献与移植专家委员会主任委员、河北省捐献与移植学会理事长、河北省医学会肝病学会主任委员、河北省医学会外科学分会副主任委员、河北省抗癌学会肝癌学组副组长等。兼任《器官移植》杂志编委。从事肝移植工作20余年, 完成肝移植手术近千例, 有着丰富的肝移植手术和患者管理经验。在国内外杂志上发表论文20余篇, 主编著书2部。

戊型肝炎病毒 (hepatitis E virus, HEV) 是全球急性散发性病毒性肝炎的重要病因之一^[1]。自1978年首次被发现鉴定以来, 据估计, 全球每年有2000万例新发HEV感染病例。近年来, 戊型肝炎发病率呈上升趋势, 逐渐成为世界范围内急性病毒性肝炎的重要病因^[2]。尤其对于器官移植受者, 术后需长期应用免疫抑制药进行抗排斥反应治疗, 机体免疫功能低下, 因此面临感染各类病毒的风险, 包括HEV感染, 而一旦感染后易于进展为慢性戊型肝炎, 并迅速发展为肝硬化^[3]。本文聚焦于肝移植受者HEV感染的研究进展进行综述。

1 HEV的病原学特征

HEV病毒颗粒呈二十面体, 直径为27~32 nm^[4]。HEV基因组为单股正链RNA, 全长6.6~7.2 kb, 含有3个部分重叠的开放阅读框 (open reading frame, ORF)^[5]。ORF1编码与HEV RNA复制有关的非结构蛋白, 包括甲基转移酶、RNA解旋酶、半胱氨酸蛋白酶和RNA多聚酶^[6]; ORF2编码衣壳结构蛋白和ORF2分泌型蛋白^[7]; ORF3编码的蛋白起到了病毒孔蛋白 (viroporin) 的作用, 在病毒颗粒组装和出胞等过程中发挥重要作用^[8]。HEV在粪便和胆汁中无包膜, 但在血液和细胞培养上清液中含有脂质包膜, 因此HEV被称为准包膜病毒。HEV是人畜共患病毒^[8-10], 国际病毒分类学委员会将HEV分为多个种属, 其中常见感染人类的为正HEV亚科A属的巴拉扬尼种, 其又分为8个基因型, 感染人类的主要为1~4型, 基因7型及C属鼠类肝炎病毒也有少量感染病例报告^[11-13]。

2 HEV的流行病学特征

2.1 普通人群HEV流行趋势

全球约1/3人感染过HEV^[14]。据估计, 每年新发HEV感染病例有2000万例, 其中330万例有肝炎症状, 2015年约4.4万例死亡, 占病毒性肝炎死亡

总人数的3.3%^[15]。近年来, 戊型肝炎发病率呈上升趋势, 流行病学特征与HEV基因型有关^[16]。1型和2型主要分布于卫生条件较差、经济欠发达的发展中国家, 多由被粪便污染的水源引起的暴发或流行^[17], 3型主要发生在发达国家, 4型主要流行于中国和东南亚地区^[18]。近年来, 我国戊型肝炎发病率亦呈上升趋势, 2004年为1.27/10万, 2019年升至2.02/10万^[19]。随着我国公共卫生状况的明显改善, 近年来主要流行株逐渐已从基因1型转变为基因4型, 且以散发病例为主, 一般为每年11月至次年3月高发, 偶有食源性小暴发^[20]。

2.2 肝移植受者HEV感染流行情况

肝移植受者HEV感染流行率存在东西方差异。一项包含11个国家、16个肝移植中心的研究显示, 在西方国家和东方国家中, HEV RNA阳性率分别为0~1.4%和0~7.7%。五项队列研究评估了肝功能异常的肝移植受者的HEV RNA阳性率, 在2009年至2014年的研究中发现HEV RNA阳性率为2.9%, 而在2015年至2020年的研究中, HEV RNA阳性率为3.5%~20.0%^[21]。与HEV RNA阳性率结果类似, 亚洲国家HEV抗体的阳性率也明显高于西方欧美国家, 其中抗HEV IgG阳性率分别为53.3%和42.0%, 抗HEV IgM阳性率分别为10.0%和4.1%。而诸多单纯评估HEV抗原阳性率的数据队列较少。

据统计, 长期随访肝移植受者发现确诊HEV感染的时间为移植术后5.5~96.0个月。在肝移植受者中HEV RNA阳性率为0~7.7%, 但7.7%的流行率仅在HEV基因3型高发的泰国 (抗HEV IgG阳性率为52.7%) 的研究队列中观察到^[22], 而在其他所有的队列中流行率均<1.5%。对于肝功能异常的肝移植受者, HEV RNA阳性率为2.9%~20.0%^[23-24], 明显高于肝功能正常受者, 其发生肝炎及肝硬化的风险也显著升高。

2.3 传播途径

HEV主要经粪-口、血液、母婴和密切接触等途

径传播^[25]。肝移植受者 HEV 感染主要通过粪-口途径传播,包括饮用受污染水源、食用或密切接触受污染的蔬菜和水果等食物、生食含 HEV 的动物内脏或肉制品等(特别是猪肉、鹿肉以及贝类)。血源性 HEV 感染已引起全世界的关注,其中主要包括输血感染以及供者来源的 HEV 感染^[26-28]。

2.4 危险因素

年龄、性别、免疫抑制强度、经济社会因素均是 HEV 感染的危险因素。目前多数研究认为高龄及男性与 HEV 感染率呈正相关^[29-30],生活在农村地区和水污染也是明确的危险因素^[31]。免疫抑制强度是可能的另一危险因素,如更高的他克莫司谷浓度及使用含糖皮质激素的方案^[32],但由于不同研究涉及的免疫抑制药类别和方案的差异,因此尚未得出有关免疫抑制强度影响 HEV 感染的最终结论。同时与其他实体器官移植受者相比,肝移植受者感染 HEV 的风险明显更高^[33],因此在临床工作中应重点关注肝移植受者,同时应进一步明确相关危险因素,以便辅助诊断和采取更严格的预防措施。

3 HEV 感染的临床表现

在普通人群中,HEV 感染主要导致自限性急性肝炎,多为无症状或轻微临床表现,包括全身不适、轻度发热、厌食、恶心、呕吐、乏力、腹痛、肝肿大^[34],偶有肝酶异常和黄疸,持续时间不超过 1 个月。其他较少见的特征包括腹泻、关节痛、瘙痒和荨麻疹样皮疹^[35]。HEV 感染还可引起多种肝外表现^[36],主要包括神经系统、血液系统、肾脏和其他免疫介导的临床表现,其发病机制尚不清楚,可能与病毒表位与组织中自身抗原相互作用,以及 HEV 在肝外组织中复制有关。

肝移植受者感染 HEV 后,通常无法依靠自身免疫短期内清除体内 HEV,易发展为慢性 HEV 感染^[37]。大多数肝移植受者慢性 HEV 感染为无症状或轻微临床表现,但部分患者存在肝功能持续异常,主要表现为以丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transferase, GGT)升高为主。部分移植受者感染 HEV 后会出现短时间肝酶急剧升高,慢性感染者肝酶可持续或间歇异常。Markakis 等^[21]报道的肝功能异常患者的 AST 水平为 29.5~250.0 U/L,ALT 水平为 22.8~

250.0 U/L,胆红素水平为 10.3~198.0 $\mu\text{mol/L}$,部分患者可 2~3 年进展为肝纤维化及肝硬化。

4 HEV 感染的诊断

4.1 病原学检查

血液、粪便或其他体液中 HEV RNA 检测是确诊肝移植受者 HEV 感染的金标准。目前主要采用逆转录聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)技术。由于不同来源的样本(血清、血浆、粪便或尿液等)以及不同 HEV 基因型基于 PCR 检测方法的灵敏度不同,因此 HEV RNA 检测方法的标准化和可比性仍需进一步研究。

由于免疫抑制状态及检测工具、方法的不同,检测 HEV 抗体[IgM 和(或)IgG]对于肝移植受者确诊感染存在较大漏检率^[38]。HEV 抗体与 HEV RNA 两者阳性时间并不平行,抗 HEV IgM 缺乏敏感性,抗 HEV IgG 阳性往往有明显的延迟,现有研究尚未对肝移植受者 HEV 感染血清转化的明确时间进行评估。尽管 IgG 和 IgM 阳性患者的 HEV RNA 阳性率较高,分别为 2.7% 和 14.3%,但与总的肝移植受者人群相比,该类患者占比仍然相对较低,并且反映出在肝移植受者中 HEV 抗体检测用于 HEV 诊断的不可靠性。Pischke 等^[39]的研究显示部分长期肝功能异常受者在肝移植术后早期即检测到 HEV RNA 阳性,之后 4 个月才出现抗体阳性,被诊断为慢性 HEV 感染并持续 5~7 个月,22 个月后发生肝硬化。因此仍需将基于 HEV RNA 检测作为肝移植受者 HEV 感染诊断的标准。

HEV 抗原检测可作为替代筛查方法,但阳性结果仍需通过 PCR 检测 HEV RNA 确认。有研究显示,肝酶异常的患者经治疗后即使 PCR 检测呈阴性,抗原反应仍为阳性,并且病毒量的减少与抗原检测试验反应值的降低是相互对应的^[40]。因此,HEV 抗原检测与 HEV RNA 检测有较好的互补性。

4.2 肝纤维化监测

肝移植受者 HEV 感染后 50%~60% 的患者可能进展为慢性戊型肝炎,进而引起肝纤维化甚至肝硬化的风险,对于慢性感染状态可通过检测 HEV RNA 诊断,但对于患者慢性肝炎及纤维化的临床监测评估,目前仅通过长期监测各项肝功能指标,侧面反映移植肝肝炎状态,但对于肝功能指标正常的感染者,缺乏有效的监测指标。

肝活组织检查(活检)仍然是肝纤维化诊断的金标准。但需严格把握适应证及禁忌证。Kamar 等^[41]的研究显示,6例发生慢性 HEV 感染的肝移植受者,肝活检标本均表现为慢性病毒性肝炎,以纤维化和门静脉型肝炎为特征,伴有密集淋巴细胞浸润和不同程度的碎片状坏死。此外,肝纤维化不均匀性分布常导致组织学评估错误。Hillebrandt 等^[42]的研究对肝移植术后长期肝功能异常受者进行了肝活检,但由于肝纤维化不均匀性分布,并未在肝活检组织中发现 HEV 感染的病毒性炎症表现及纤维化,而导致漏诊。

目前,一些血清学诊断模型和影像学评估等无创性检测方法对肝纤维化亦有较高的诊断价值,其优势包括低风险、重复性好以及可动态长期观察。血清学诊断模型主要包括简单临床指标及其组合[天冬氨酸转氨酶血小板比率指数(aspartate aminotransferase-platelet ratio index, APRI)、纤维化-4 指数(fibrosis-4 index, FIB-4)、非酒精性脂肪性肝病纤维化评分(nonalcoholic adipose fibrosis liver disease fibrosis score, NFS)、BARD 评分]和复杂特异性指标及其组合[增强的肝纤维化(enhanced liver fibrosis, ELF)评分、Fibro Test 模型、NIS4 评分]。肝纤维化的影像学指标,包括瞬时弹性成像(transient elastography, TE)、磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)及影像联合血清学指标[FibroScan-AST (FAST)评分、MRE-AST (MAST)评分、MRE 联合 FIB-4 (MEFIB)]。

5 HEV 感染的治疗与预防

5.1 肝移植受者 HEV 感染的治疗

对于肝移植受者,HEV 感染的治疗是必要的。尽管仍缺乏治疗方案的大型研究,但已有证据表明,降低免疫抑制强度是肝移植受者 HEV 感染管理的基石^[43]。Zhang 等^[37]的研究显示,在不发生排斥反应的前提下最大限度减少免疫抑制药剂量可使近 1/3 的慢性 HEV 感染者清除病毒。欧洲肝脏研究学会 2018 年发布的一项多中心研究显示,85 例 HEV 感染的肾移植或肝移植受者,降低免疫抑制强度可使 30% 的患者达到持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)。所谓 SVR 是指停止治疗后 12 周行 PCR 检测不到 HEV RNA。HEV 在体内无病毒储存库,所以获得 SVR 即可视为治愈。需要关注的是即使成功实现 SVR,HEV 仍有再次感染的

风险。

多项研究显示,肝移植受者 HEV 感染后利巴韦林单药治疗 3 个月可实现较好的 SVR^[44],如应答不佳,可重复应用利巴韦林单药治疗 6 个月^[45]。Markakis 等^[21]的研究也显示,单一应用低免疫抑制强度方案的患者 SVR 率较低(15%),而利巴韦林单药治疗产生较高的 SVR 率(>80%)。考虑到利巴韦林单药治疗的安全性,利巴韦林单药治疗可被作为确诊为 HEV 感染的肝移植受者的一线治疗。特别是相较于需降低免疫抑制强度的方案,该方法更适用于高排斥反应风险的肝移植受者,如移植术后早期或采用无钙调磷酸酶抑制剂类药物方案患者。大多数研究中应用利巴韦林单药治疗的剂量为 600~1 000 mg/d,中位剂量为 600 mg/d。研究发现,低利巴韦林单药治疗剂量时可导致病毒的耐药变种情况。相反,大剂量利巴韦林单药治疗可引起剂量依赖性不良反应,包括贫血、干咳和皮肤反应。因此使用利巴韦林单药治疗的最佳剂量和持续时间尚未确定。另一方面,有学者提出由于肝移植受者经常合并与肾功能受损或贫血相关的并发症,需根据血红蛋白和估算肾小球滤过率水平及耐受情况进行个体化剂量调整。

聚乙二醇干扰素- α 适用于利巴韦林单药治疗抗病毒治疗反复失败的肝移植受者,但有引起排斥反应的风险,需进一步研究及观察^[46]。抗丙型肝炎病毒药物索非布韦(sofosbuvir)已被证实能在体外抑制 HEV 复制,与利巴韦林单药治疗联用可增强抗 HEV RNA 的活性,但其在临床病例中的效果仍存在争议^[47]。免疫球蛋白对于预防 HEV 感染的效果尚不明确^[48]。

5.2 肝移植受者 HEV 感染的预防

对于肝移植受者 HEV 的预防,根据我国 HEV 散发流行及流行基因型的特点,主要依靠切断 HEV 的传播途径。肝移植受者应重视环境卫生和个人卫生,远离可能传播 HEV 的高危场所,如饲养场和屠宰场,改变高危生活方式和饮食习惯。加强术前对于器官供者及血液制品 HEV RNA 的检测。我国自行研发的重组戊型肝炎疫苗,是至今全球正式批准的唯一戊型肝炎疫苗。对 HEV 基因 1 型和 4 型感染均有保护作用,安全性及长期有效性良好,且未发现与疫苗相关的严重不良事件^[49]。在慢性乙型肝炎患者、65 岁以上老年人中的开放性临床试验结果也显示出了良好的安全性和免疫原性^[50]。但目前尚无在肝移植受者中接种 HEV 疫苗的研究,结合成本效益与患者实际需

求, 应在临床工作中积极探索。

6 小结与展望

综上所述, 肝移植受者 HEV 感染流行率呈上升趋势, 由于受者处于免疫抑制状态, 存在引起慢性肝炎、肝纤维化及肝硬化的风险, 应采用基于标准化 PCR 检测 HEV RNA 的诊断方法及早发现, 一旦确诊后应积极干预, 治疗措施包括降低免疫抑制强度, 应用利巴韦林单药治疗抗病毒等治疗。今后, 需要更多的研究来调查不同地区肝移植受者 HEV 流行情况、危险因素, 以及探索更好的治疗方案。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学会. 戊型肝炎防治共识[J]. 中华肝病杂志, 2022, 30(8): 820-831. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220729-00401.
Chinese Society of Hepatology. Consensus on prevention and treatment of hepatitis E[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(8): 820-831. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220729-00401.
- [2] CARTER M, SOLSRUD K, YEDDULA S, et al. Hepatitis E diagnosis and management after liver, kidney, or heart transplant: a single-center experience[J]. Transplant Proc, 2022, 54(7): 1737-1741. DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.04.025.
- [3] TAKAKUSAGI S, KAKIZAKI S, TAKAGI H. The diagnosis, pathophysiology, and treatment of chronic hepatitis E virus infection—a condition affecting immunocompromised patients[J]. Microorganisms, 2023, 11(5): 1303. DOI: 10.3390/microorganisms11051303.
- [4] ZHOU Y, ZHAO C, TIAN Y, et al. Characteristics and functions of HEV proteins[J]. Adv Exp Med Biol, 2023, 1417: 15-32. DOI: 10.1007/978-981-99-1304-6_2.
- [5] LIU X, WANG M, YIN X. Cellular organelles involved in hepatitis E virus infection[J]. Pathogens, 2021, 10(9): 1206. DOI: 10.3390/pathogens10091206.
- [6] WANG B, MAHSOUB HM, LI W, et al. Ribavirin treatment failure-associated mutation, Y1320H, in the RNA-dependent RNA polymerase of genotype 3 hepatitis E virus (HEV) enhances virus replication in a rabbit HEV infection model[J]. mBio, 2023, 14(2): e0337222. DOI: 10.1128/mbio.03372-22.
- [7] DING Q, HELLER B, CAPUCCINO JM, et al. Hepatitis E virus ORF3 is a functional ion channel required for release of infectious particles[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(5): 1147-1152. DOI: 10.1073/pnas.1614955114.
- [8] PEZZONI G, STERCOLI L, PEGOIANI E, et al. Antigenic characterization of ORF2 and ORF3 proteins of hepatitis E virus (HEV)[J]. Viruses, 2021, 13(7): 1385. DOI: 10.3390/v13071385.
- [9] 李云龙, 黄芬. 戊型肝炎病毒跨种间传播研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(11): 2538-2542.
LI YL, HUANG F. Research advances in the interspecies transmission of hepatitis E virus[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(11): 2538-2542.
- [10] 高文光. 人畜共患性戊型肝炎病毒[J]. 中国畜牧业, 2023(16): 85-86.
GAO WG. Zoonotic hepatitis E virus[J]. China Anim Ind, 2023(16): 85-86.
- [11] 徐孟, 吴珂, 伍智勇, 等. 戊型肝炎病毒基因分型研究进展[J]. 中国病毒病杂志, 2022, 12(2): 138-143. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2022.0020.
XU M, WU K, WU ZY, et al. Research progress in genotyping of hepatitis E virus[J]. Chin J Viral Dis, 2022, 12(2): 138-143. DOI: 10.16505/j.2095-0136.2022.0020.
- [12] SRIDHAR S, YIP CC, WU S, et al. Transmission of rat hepatitis E virus infection to humans in Hong Kong: a clinical and epidemiological analysis[J]. Hepatology, 2021, 73(1): 10-22. DOI: 10.1002/hep.31138.
- [13] SRIDHAR S, YIP CCY, LO KHY, et al. Hepatitis E virus species C infection in humans, Hong Kong[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(2): 288-296. DOI: 10.1093/cid/ciab919.
- [14] VELAVAN TP, PALLERLA SR, JOHNE R, et al. Hepatitis E: an update on one health and clinical medicine[J]. Liver Int, 2021, 41(7): 1462-1473. DOI: 10.1111/liv.14912.
- [15] AHMAD T, NASIR S, MUSA TH, et al. Epidemiology, diagnosis, vaccines, and bibliometric analysis of the 100 top-cited studies on hepatitis E virus[J]. Hum Vaccin Immunother, 2021, 17(3): 857-871. DOI: 10.1080/21645515.2020.1795458.
- [16] FERNÁNDEZ VILLALOBOS NV, KESSEL B, TORRES PÁEZ JC, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in children and adolescents living in urban Bogotá: an explorative cross-sectional study[J]. Front Public Health, 2023, 11: 981172. DOI: 10.3389/fpubh.2023.981172.
- [17] NELSON KE, LABRIQUE AB, KMUSH BL. Epidemiology of genotype 1 and 2 hepatitis E virus infections[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2019, 9(6): a031732. DOI: 10.1101/cshperspect.a031732.

- [18] LU J, LI Q, JIANG J, et al. Laboratory-based surveillance and clinical profile of sporadic HEV infection in Shanghai, China[J]. *Virol Sin*, 2021, 36(4): 644-654. DOI: 10.1007/s12250-020-00336-w.
- [19] 疾病预防控制中心. 2019年全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. [2023-12-01]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s6873/202004/b1519e1bc1a944fc8ec176db600f68d1.shtm>.
- [20] REN X, WU P, WANG L, et al. Changing epidemiology of hepatitis A and hepatitis E viruses in China, 1990-2014[J]. *Emerg Infect Dis*, 2017, 23(2): 276-279. DOI: 10.3201/2302.161095.
- [21] MARKAKIS GE, PAPTAEODORIDIS GV, CHOLONGITAS E. Epidemiology and treatment of hepatitis E in the liver transplantation setting: a literature review[J]. *J Viral Hepat*, 2022, 29(9): 698-718. DOI: 10.1111/jvh.13709.
- [22] KOMOLMIT P, ORANRAP V, SUKSAWATAMNUAY S, et al. Clinical significance of post-liver transplant hepatitis E seropositivity in high prevalence area of hepatitis E genotype 3: a prospective study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7352. DOI: 10.1038/s41598-020-64551-x.
- [23] DARSTEIN F, HÄUSER F, STRAUB BK, et al. Hepatitis E virus genotype 3 is a common finding in liver-transplanted patients undergoing liver biopsy for elevated liver enzymes with a low De Ritis ratio and suspected acute rejection: a real-world cohort[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(11): e13411. DOI: 10.1111/ctr.13411.
- [24] CARMO J, MARQUES S, MATEUS É, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E in liver-transplant setting: a safe and highly effective therapy[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(7): 608. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000554.
- [25] 刘森. 戊型肝炎病毒与血液安全的研究进展[J]. *中国输血杂志*, 2023, 36(4): 359-364. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2023.04.017.
- LIU M. Research progress on hepatitis E virus and blood safety[J]. *Chin J Blood Transfus*, 2023, 36(4): 359-364. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2023.04.017.
- [26] FRANKAL M, SKOGLUND C, CASTEDAL M, et al. Hepatitis E virus infection, a risk for liver transplant recipients in Sweden[J]. *Transplant Direct*, 2022, 8(12): e1409. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001409.
- [27] SRIDHAR S, CHENG VCC, WONG SC, et al. Donor-derived genotype 4 hepatitis E virus infection, Hong Kong, China, 2018[J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(3): 425-433. DOI: 10.3201/eid2503.181563.
- [28] SCHLOSSER B, STEIN A, NEUHAUS R, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(2): 500-502. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.06.021.
- [29] REEKIE I, IRISH D, IJAZ S, et al. Hepatitis E infection in stem cell and solid organ transplant patients: a cross-sectional study: the importance of HEV RNA screening in peri-transplant period[J]. *J Clin Virol*, 2018, 107: 1-5. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.07.011.
- [30] ÖĞÜT S, SAYINER AA, OTLU B, et al. Hepatitis E infection in solid organ transplant recipients in Turkey[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2022, 33(1): 68-73. DOI: 10.5152/tjg.2021.21071.
- [31] MRZLJAK A, DINJAR-KUJUNDZIC P, VILIBIC-CAVLEK T, et al. Hepatitis E seroprevalence and associated risk factors in Croatian liver transplant recipients[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2019, 52: e20190302. DOI: 10.1590/0037-8682-0302-2019.
- [32] ANKCORN MJ, IJAZ S, POH J, et al. Toward systematic screening for persistent hepatitis E virus infections in transplant patients[J]. *Transplantation*, 2018, 102(7): 1139-1147. DOI: 10.1097/TP.00000000000002097.
- [33] DONG R, CHANG D, LUO Z, et al. The burden of HEV-related acute liver failure in Bangladesh, China and India: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1): 2369. DOI: 10.1186/s12889-023-17302-2.
- [34] FANG L, ZHANG J, CHEN H, et al. Epidemiological characteristics and clinical manifestations of hepatitis E in a tertiary hospital in China: a retrospective study[J]. *Front Microbiol*, 2022, 12: 831968. DOI: 10.3389/fmicb.2021.831968.
- [35] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis E among U. S. travelers, 1989-1992[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1993, 42(1): 1-4.
- [36] WU J, XIANG Z, ZHU C, et al. Extrahepatic manifestations related to hepatitis E virus infection and their triggering mechanisms[J]. *J Infect*, 2021, 83(3): 298-305. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.07.021.
- [37] ZHANG H, RAO H, WANG Y, et al. Evaluation of an antigen assay for diagnosing acute and chronic hepatitis E genotype 4 infection[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(2): 458-465. DOI: 10.1111/jgh.14405.
- [38] KHUROO MS, KHUROO MS, KHUROO NS. Hepatitis E: discovery, global impact, control and cure[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(31): 7030-7045. DOI: 10.3748/

- wjg.v22.i31.7030.
- [39] PISCHKE S, SUNEETHA PV, BAECHLEIN C, et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients[J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(1): 74-82. DOI: 10.1002/lt.21958.
- [40] SOOTHILL G, HESSEY S, EROTOCRITOU M, et al. Diagnostic utility of hepatitis E virus antigen-specific ELISA versus PCR testing in a cohort of post liver transplant patients in a large university hospital[J]. *J Clin Virol*, 2018, 106: 44-48. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.07.007.
- [41] KAMAR N, SELVES J, MANSUY JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(8): 811-817. DOI: 10.1056/NEJMoa0706992.
- [42] HILLEBRANDT KH, ARSENIC R, HOFMANN J, et al. Acute graft dysfunction 17 years after liver transplant: a challenging clinical and histologic manifestation of hepatitis E[J]. *Exp Clin Transplant*, 2018, 16(3): 348-351. DOI: 10.6002/ect.2015.0343.
- [43] 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.005.
- [44] KAMAR N, ABRAVANEL F, BEHRENDT P, et al. Ribavirin for hepatitis E virus infection after organ transplantation: a large European retrospective multicenter study[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(5): 1204-1211. DOI: 10.1093/cid/ciz953.
- [45] HUI W, WEI L. Treatment of hepatitis E[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1417: 215-226. DOI: 10.1007/978-981-99-1304-6_15.
- [46] KAMAR N, ABRAVANEL F, GARROUSTE C, et al. Three-month pegylated interferon-alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(8): 2792-2795. DOI: 10.1093/ndt/gfq282.
- [47] CORNBERG M, PISCHKE S, MÜLLER T, et al. Sofosbuvir monotherapy fails to achieve HEV RNA elimination in patients with chronic hepatitis E - the HepNet SofE pilot study[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3): 696-699. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.020.
- [48] TSAREV SA, TSAREVA TS, EMERSON SU, et al. Successful passive and active immunization of cynomolgus monkeys against hepatitis E[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(21): 10198-10202. DOI: 10.1073/pnas.91.21.10198.
- [49] ZHU FC, ZHANG J, ZHANG XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9744): 895-902. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61030-6.
- [50] YU XY, CHEN ZP, WANG SY, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis E vaccine in elderly people older than 65 years[J]. *Vaccine*, 2019, 37(32): 4581-4586. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.04.006.

(收稿日期: 2023-11-23)

(本文编辑: 林佳美 邬加佳)