

慢性戊型肝炎的研究进展

耿彦生, 周艳, 王佑春

耿彦生, 河北大学医学部 河北省保定市 071000
周艳, 王佑春, 中国食品药品检定研究院细胞室 北京市 100050
耿彦生, 博士, 副教授, 主要研究方向是病毒学.
作者贡献分布: 本文综述由耿彦生和周艳完成; 王佑春审核.
通讯作者: 王佑春, 研究员, 100050, 北京市天坛西里2号, 中国食品药品检定研究院. wychun3@yahoo.com
电话: 010-67095921
收稿日期: 2011-11-04 修回日期: 2011-12-14
接受日期: 2011-12-23 在线出版日期: 2012-01-18

Progress in research of chronic hepatitis E

Yan-Sheng Geng, Yan Zhou, You-Chun Wang

Yan-Sheng Geng, Health Science Center, Hebei University, Baoding 071000, Hebei Province, China
Yan Zhou, You-Chun Wang, Department of Cellular Biology, National Institutes of Food and Drug Control, Beijing 100050, China
Correspondence to: You-Chun Wang, Researcher, National Institutes of Food and Drug Control, No.2 Tiantanxili, Beijing 100050, China. wychun3@yahoo.com
Received: 2011-11-04 Revised: 2011-12-14
Accepted: 2011-12-23 Published online: 2012-01-18

Abstract

Hepatitis E caused by hepatitis E virus (HEV) has long been considered as an acute self-limiting disease. But in recent years, cases which progress to chronic liver disease mainly in immunocompromised patients have been detected, such as organ transplant recipients and patients with human immunodeficiency virus infection. Studies indicate that chronic HEV hepatitis may result in cirrhosis and end-stage liver disease. Since clearance of the virus depends on the development of specific immunity, lowering the immunosuppressive medication is generally recommended. Ribavirin, interferon-alpha-2a and interferon-alpha-2b were found to be effective in patients with chronic HEV infection.

Key Words: Hepatitis E virus; Chronic hepatitis E; Persistent infection; Organ transplantation; Human immunodeficiency virus infection

Geng YS, Zhou Y, Wang YC. Progress in research of chronic hepatitis E. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(2): 125-130

摘要

戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)引起的戊型肝炎一直被认为是一种急性自限性感染过程, 然而最近发现, 器官移植、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者等免疫力低下的患者感染HEV能够发展为慢性戊型肝炎。有些慢性戊型肝炎病例肝脏快速纤维化而出现肝硬化, 并最终导致肝脏衰竭。患者免疫抑制作用减弱, 免疫功能恢复有助于体内持续存在的HEV清除。研究发现α干扰素和利巴韦林对治疗慢性戊型肝炎有效。

关键词: 戊型肝炎病毒; 慢性戊型肝炎; 持续性感染; 器官移植; 人类免疫缺陷病毒感染

耿彦生, 周艳, 王佑春. 慢性戊型肝炎的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(2): 125-130

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/125.asp>

0 引言

戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)属于戊型肝炎病毒科、戊型肝炎病毒属, 病毒体为小球型颗粒, 无包膜; 其基因组为单股、正链RNA, 长约7.2 kb^[1-3]. HEV既能感染人也能感染一些动物, 哺乳动物HEV主要有4个基因型: 基因1型和2型HEV只感染人类, 主要分布在亚洲、非洲等经济条件比较差的地区, 通过污染水源能够引起戊型肝炎的大流行; 基因3型和4型HEV能够感染人和猪等动物, 全球均有分布, 主要引起散发病例^[4-6]. HEV的主要传播途径为粪-口途径, 但与动物密切接触^[7,8]、生食肉类^[9-11]以及输血等^[12-14]也能引起感染. HEV感染引起的疾病即为戊型肝炎. 急性戊型肝炎的临床表现通常与甲型肝炎类似, 潜伏期为15-60 d, 平均40 d左右; 发病后1 wk左右血清中能够检测到HEV RNA, 3-4 wk后HEV RNA消失; 粪便中HEV RNA的出现和消失都稍晚于血清, 持续时间2-3 wk; 发病后转氨酶水平升高, 一般3 wk左右恢复正常^[15,16]. 孕妇和有肝脏疾病者如果感染HEV有可能引发重症肝炎(fulminant hepatitis), 病死率高^[17-19]. 长期以来戊型肝炎一直被认为是一种急性发病过

■背景资料

戊型肝炎由戊型肝炎病毒(HEV)感染引起, 通常为急性发病过程, 其临床表现与甲型肝炎类似. 长期以来一直认为戊型肝炎不形成慢性感染. 然而, 最近研究发现器官移植患者、HIV感染者等免疫力低下的人群感染HEV后能够形成持续性感染和慢性肝炎, 并能进一步发展为肝硬化.

■同行评议者

胡国信, 副教授, 副主任医师, 南昌大学第一附属医院感染内科

■ 研发前沿

目前慢性戊型肝炎的病例报道主要来自欧洲,我国有关慢性戊型肝炎的情况还不清楚。

程,不形成慢性感染^[4]。然而,最近发现器官移植患者、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者等免疫力低下的人群感染HEV后能够形成持续性感染和慢性肝炎,并能进一步发展为肝硬化。在本文中,我们对慢性戊型肝炎的研究进展进行了综述。

1 器官移植与慢性戊型肝炎

2008年Kamar等^[20]首先报告了慢性戊型肝炎的病例,他们对接受肝、肾、胰腺等器官移植的217名患者进行了HEV感染情况的调查,其中14位患者转氨酶升高,血清HEV RNA阳性,并能够排除HAV、HBV、HCV等病毒的感染;对这14位患者进行追踪观察,其中8位患者血清中HEV RNA持续阳性超过6 mo,同时转氨酶水平持续高于正常值,患者肝脏呈现慢性肝炎的组织学特征,因此认定这些患者由急性戊型肝炎发展成了慢性戊型肝炎。此后又不断有接受器官移植者合并慢性戊型肝炎的病例报告^[21-24]。研究认为接受器官移植患者的HEV感染率并不比其他人群高,但是感染之后容易形成慢性感染^[25]。一项回顾性研究显示,接受器官移植者合并HEV感染的患者,60%以上发展成了慢性戊型肝炎^[26]。

实体器官移植患者合并慢性戊型肝炎的一个重要特征是肝纤维化发展迅速,肝硬化形成时间短,一般少于3年^[27-29]。在一项研究中,2例器官移植前未曾感染HEV的患者,其中1例在进行胰肾移植60 mo后患急性戊型肝炎,此后患者转氨酶等持续异常,血清中能持续检测到HEV RNA,急性阶段后20 mo患者出现肝硬化,表现为腹水和门静脉高压;而另1位肾脏移植者在36 mo后患急性肝炎,此后血清和粪便中能持续检测到HEV RNA,38 mo后患者形成了肝硬化^[27]。

慢性戊型肝炎有可能导致肝脏移植的失败。一项回顾性研究报道了2例肝移植患者合并肝慢性感染戊型肝炎的情况:其中1个患者首次肝脏移植后3 wk,血清中检测到基因3型HEV RNA,并且肝组织中HEV RNA持续阳性,2 mo后形成慢性活动性肝炎,又进一步发展成肝硬化,7年后患者需要再次进行肝脏移植;另1位患者在肝脏移植后也发展成了慢性感染,5年后需要再次进行肝脏移植,而在慢性肝炎期间,直到再次进行肝脏移植,体内能够持续检测到基因3型HEV RNA^[24]。

器官移植者容易形成慢性戊型肝炎的主要原因,可能是由于长期应用免疫抑制剂,致使

机体免疫功能降低,HEV感染后不能被及时清除。研究显示,慢性HEV感染者体内CD4⁺细胞数量明显少于HEV急性患者^[20],表明机体的免疫状况与慢性戊型肝炎的形成有关。一项前瞻性研究中,器官移植前HEV抗体阴性的601例患者,在接受器官移植后34例发生HEV感染,感染时间的中位数为15 mo,这34例感染者中,16例(47%)发展为慢性感染;与此相对照,99例HEV抗体阳性的患者接受器官移植后均没有HEV感染^[30]。这说明接受器官移植之前HEV IgG抗体阳性的患者不容易感染HEV;若HEV IgG抗体阴性,则容易感染HEV,并有可能进一步发展为慢性感染^[30]。

目前尚不能确定免疫抑制引起的HEV持续性感染是否为一种普遍现象。但研究显示,除了实体器官移植容易形成HEV持续感染,其他使用免疫抑制剂的患者也容易形成HEV持续性感染。接受化疗的1位T淋巴细胞癌患者在输血后感染了HEV,追踪观察6 mo血清中HEV RNA持续阳性,然而HEV抗体为阴性,这种HEV持续感染的形成可能是由于淋巴细胞癌变以及化学药物的应用,从而使抗HEV特异性抗体的产生受到影响,以至于HEV无法被清除^[31]。另据报道,1名急性淋巴细胞白血病患者,曾患急性戊型肝炎已经恢复,但在接受同种异体干细胞移植14 wk后,体内重新出现HEV RNA,核苷酸序列与先前急性感染的HEV相同,表明第一次感染后体内已经无法检出的少量存在的病毒又重新被激活,可能是由于应用免疫抑制剂的原因^[32]。

接受器官移植合并慢性戊型肝炎的患者容易导致肝硬化和终末期肝病^[25,27]。然而,症状比较轻微的一部分患者在免疫抑制解除之后能够通过机体自身免疫力的恢复,经过数年自行清除病毒^[33]。

2 HIV感染与慢性戊型肝炎

HIV合并HEV感染也能形成HEV的持续性感染,并有可能形成慢性活动性肝炎。Dalton等^[34]首先报告了1例HIV合并HEV感染,疑似形成了慢性戊型肝炎的病例:男性患者在确诊为HIV感染6年后出现艾滋病症状并开始应用抗逆转录病毒药物进行治疗,在治疗期间发现其转氨酶水平逐渐升高并持续异常,HEV抗体转为阳性,并且血清和粪便标本中能够检测到HEV RNA,表明感染了HEV。此后对其进行了18 mo的追踪观察,血清和粪便中一直能检测到HEV RNA,转氨酶

水平持续异常, 而血液中CD4⁺细胞持续小于200 cells/mm³.

在瑞典对原因不明的转氨酶升高的HIV感染者进行的一项回顾性定群研究中, 发现HEV RNA能够在CD4⁺细胞低的患者体内持续存在, 有1例患者HEV RNA在体内持续存在超过了24 mo, 当其由于抗病毒治疗使CD4⁺ T细胞数量回升超过100 cells/mm³后, HEV RNA被清除, 转氨酶水平也恢复了正常^[35]. 然而这位患者血清中抗HEV IgG抗体的却是在HEV RNA出现后的12 mo才由阴性转为阳性, 分析其原因, 可能是由于HIV感染, CD4⁺ T细胞数降低, 影响了免疫反应, 使HEV抗体产生时间延迟、产生水平降低^[35].

到目前为止, 艾滋病病毒感染合并戊型肝炎病毒感染的病例报告只有几例^[34-36], 而临床实际存在的这样一些病例可能会因为下列一些原因容易漏诊. 第一, 由于HIV感染者使用抗逆转录病毒药物经常会引起肝脏损伤, HEV感染引起急、慢性肝炎时, 有可能被误诊为药物引起的肝脏损伤^[37]. 因此, 有学者建议原因不明的慢性转氨酶升高的HIV感染者都应该进行HEV感染的检测^[38]. 第二, 由于HIV感染者CD4⁺ T细胞减少, 特异性抗体的产生会受到影响, 应用血清学方法检测抗HEV抗体对HEV感染进行诊断并不可靠^[35]. 通过PCR检测HEV RNA是诊断HEV感染的必要手段. 然而, 由于抗逆转录病毒药物的应用, HEV的复制转录很可能也会受到影响, 而使患者血清中HEV浓度降低, PCR检测结果受到影响, 在这种情况下, HEV感染也容易被忽略.

HIV感染者中HEV的感染率、慢性感染形成的情况和对患者整个病程的影响作用, 以及HIV感染者中HEV持续性感染的流行病学意义等尚需进一步研究^[34].

3 慢性戊型肝炎的诊断

急性戊型肝炎的诊断比较常用的方法是通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中的抗HEV IgM, 一般当患者出现症状而初次就诊时, 抗HEV IgM已经能够检出; 也可以通过巢式RT-PCR或real-time PCR检测血清中或粪便标本中的HEV RNA进行诊断^[3].

然而, HEV慢性感染都发生在免疫抑制患者, 例如上述使用免疫抑制剂的器官移植者、CD⁺ T细胞数量很低的艾滋病患者等. 由于患者免疫力低下, 抗体的产生受到影响, 有些患者体

内虽然能检测到HEV RNA, 但检测不到抗HEV抗体. 这样, 通过血清学方法检测抗HEV抗体进行HEV感染的诊断不容易实现. 因此, 判定HEV持续性感染需要通过PCR检测血浆或粪便中的HEV RNA^[39,40]. 一般慢性持续性HEV感染是指HEV RNA在血液中持续存在6 mo以上; 而慢性戊型肝炎是指HEV RNA在体内持续存在, 患者转氨酶水平持续高于正常水平或者有肝脏组织学的变化^[20].

4 慢性戊型肝炎的治疗和预防

由于HEV持续性感染的形成与机体免疫力低下有关, 因此机体免疫力的恢复与提高有助于病毒的清除^[41]. 例如, 应用免疫抑制药物他克莫司(Tacrolimus)容易形成慢性感染, 当降低药物的使用剂量时, 部分患者能够清除病毒使感染终止^[26]. AIDS患者应用抗逆转录病毒治疗后, 随着血液中CD4⁺ T细胞数量增加, 体内持续性感染的HEV能够被清除^[35]. 由于HEV IgG抗体阳性的患者能避免感染HEV, 患者在器官移植前进行疫苗接种可能是预防形成HEV慢性感染的有效方法. HEV疫苗尚在研制中^[42,43]. 目前临床上还没有治疗慢性戊型肝炎的具体治疗方案, 但研究显示 α 干扰素和三氮唑核苷清除HEV的效果比较好.

α 干扰素是已知的强效免疫刺激剂, 是治疗慢性乙型肝炎和丙型肝炎的常用药物. 用聚乙二醇干扰素 α -2a以每周135 mg的剂量对肾移植合并慢性戊型肝炎的患者进行治疗, 疗程为3 mo, 治疗3 wk后患者血清 HEV RNA 转为阴性, 停药后6 mo时HEV RNA仍为阴性, 这表明聚乙二醇干扰素 α -2a能有效抑制HEV的复制, 并产生了持续性病毒应答^[44]. 在另外一项研究中, 应用聚乙二醇干扰素 α -2a对3个肝移植患者合并慢性活动性HEV感染治疗3 mo, 其中2个患者病毒应答持续5-6 mo, 但另1个患者HEV在停药后HEV感染复发^[45]. 因此, 聚乙二醇干扰素 α -2a治疗慢性戊型肝炎的使用剂量、治疗周期等还需要进一步观察研究. 聚乙二醇干扰素 α -2b也能有效清除持续存在于体内的HEV, 用干扰素 α -2b对肝移植合并慢性戊型肝炎的患者进行治疗, 剂量为100-60 μ g/wk, 治疗4 wk后2名患者HEV载量分别降低2-log和3-log, 经过16-20 wk的治疗患者血清中就检测不到HEV RNA了, 血清中的转氨酶及肝脏各项检测指标逐渐恢复恢复正常^[33]. 使外周血白细胞和血小板减少是 α 干扰素的主要

■创新盘点

本文对各种不同的慢性戊型肝炎病例进行了分析, 并对慢性戊型肝炎诊断以及治疗的研究进展进行了综述.

■应用要点

本文对慢性戊型肝炎的临床诊断和治疗具有一定指导意义。

不良反应, 当患者出现此类不良反应时, 应适当减少 α 干扰素的使用剂量^[33]。

利巴韦林(ribavirin), 又名三唑核苷、病毒唑, 具有广谱抗病毒作用, 广泛应用于病毒性疾病的防治, 也是治疗乙型肝炎和丙型肝炎的有效药物。研究表明, 利巴韦林能够抑制体内HEV的复制增殖。1名接受心脏移植后患慢性戊型肝炎的患者, 以17 mg/(kg·d)的剂量, 连续3 mo口服利巴韦林, 治疗1 mo后, 血清中HEV RNA无法检出, 2 mo后粪便中HEV RNA也无法检出, 治疗结束时肝脏的各项指标恢复到正常值范围内^[46]。在另一项研究, 1个接受肾脏和胰腺移植的患者以及1个原发性CD4+淋巴细胞减少症患者合并HEV慢性感染, 按照12 mg/(kg·d)的剂量口服利巴韦林12 wk, 开始治疗后2 wk患者肝功能检测都恢复正常, 4 wk后血清中检测不到HEV RNA, 2-3 mo后患者血液和粪便中HEV RNA均消失^[47]。上述2例报告表明, 12-17 mg/(kg·d)的剂量, 治疗3 mo左右, 慢性戊型肝炎体内HEV能够被有效抑制, 肝脏功能恢复。然而, 在另一项研究中, 接受肾脏移植合并慢性戊型肝炎感染的6例患者, 用利巴韦林以600-800 mg/d的剂量治疗3 mo, 所有患者HEV RNA均不能检出, 转氨酶水平达到正常, 但是其中的2位患者在治疗结束后有出现了HEV感染复发^[48]。由于不能确定HEV是否被完全清除, 因此治疗结束后还需要进行跟踪观察。利巴韦林所导致的主要不良反应为贫血。

5 结论

目前慢性戊型肝炎的病例报告主要来自欧洲, 我国有关慢性戊型肝炎的情况还不清楚。但由于我国是戊型肝炎的流行区, 发病率比较高, 处于免疫抑制状态的患者感染HEV的机会可能比欧洲国家更高, 因此这类患者如果出现不明原因的转氨酶升高肝炎症状, 应该进行HEV的检测, 若确定为HEV感染应及时进行治疗, 以免形成慢性感染。

6 参考文献

- 1 Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, Reyes GR. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology* 1991; 185: 120-131
- 2 Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006; 16: 5-36
- 3 Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res* 2011; 161: 47-58
- 4 Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging

awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008; 48: 494-503

- 5 Meng XJ. Recent advances in Hepatitis E virus. *J Viral Hepat* 2010; 17: 153-161
- 6 Meng XJ. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet Microbiol* 2010; 140: 256-265
- 7 Christensen PB, Engle RE, Hjort C, Homburg KM, Vach W, Georgsen J, Purcell RH. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1026-1031
- 8 Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, Emerson SU, Purcell RH. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 117-122
- 9 Li TC, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, Kurata Y, Ishida M, Sakamoto S, Takeda N, Miyamura T. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1958-1960
- 10 Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishihiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003; 362: 371-373
- 11 Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Sasaki N, Gotanda Y, Okamoto H. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol* 2003; 84: 2351-2357
- 12 Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, Teo CG. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med* 2006; 16: 79-83
- 13 Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 648-649
- 14 Mansuy JM, Huynh A, Abravanel F, Recher C, Peron JM, Izopet J. Molecular evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis E virus in a hematology ward. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 373-374
- 15 Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol* 2008; 80: 646-658
- 16 Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, Suzuki K, Fujimura K, Masuko K, Sugai Y, Aikawa T, Nishizawa T, Okamoto H. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 49-56
- 17 Dalton HR, Thuraiarah PH, Fellows HJ, Hussaini HS, Mitchell J, Bendall R, Banks M, Ijaz S, Teo CG, Levine DF. Autochthonous hepatitis E in southwest England. *J Viral Hepat* 2007; 14: 304-309
- 18 Péron JM, Bureau C, Poirson H, Mansuy JM, Alric L, Selves J, Dupuis E, Izopet J, Vinel JP. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007; 14: 298-303
- 19 Mateos Lindemann ML, Morales JG, Fernández-Barredo S, Domínguez MR, García de la Hoz F, Halfon P, Pérez Gracia MT. Fulminant hepatitis E in a woman taking oral contraceptive medication. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 12-15
- 20 Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezani L, Péron

- JM, Guitard J, Cointault O, Esposito L, Abravanel F, Danjoux M, Durand D, Vinel JP, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358: 811-817
- 21 Gérolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008; 358: 859-860
- 22 Gérolami R, Moal V, Picard C, Colson P. Hepatitis E virus as an emerging cause of chronic liver disease in organ transplant recipients. *J Hepatol* 2009; 50: 622-624
- 23 Pischke S, Wedemeyer H. Chronic hepatitis E in liver transplant recipients: a significant clinical problem? *Minerva Gastroenterol Dietol* 2010; 56: 121-128
- 24 Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, Benne CA, Vennema H, Reimerink JH, Koopmans MP. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2008; 14: 547-553
- 25 Haagsma EB, Niesters HG, van den Berg AP, Riezebos-Brilman A, Porte RJ, Vennema H, Reimerink JH, Koopmans MP. Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009; 15: 1225-1228
- 26 Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, Dumortier J, Cannesson A, Cassuto-Viguier E, Thervet E, Conti F, Lebray P, Dalton HR, Santella R, Kanaan N, Essig M, Mousson C, Radenne S, Roque-Afonso AM, Izopet J, Rostaing L. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011; 140: 1481-1489
- 27 Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, Selves J, Abravanel F, Danjoux M, Otal P, Esposito L, Durand D, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8: 1744-1748
- 28 Radha Krishna Y, Saraswat VA, Das K, Himanshu G, Yachha SK, Aggarwal R, Choudhuri G. Clinical features and predictors of outcome in acute hepatitis A and hepatitis E virus hepatitis on cirrhosis. *Liver Int* 2009; 29: 392-398
- 29 Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S, Ramez B, Krüger DH, Berg T, Hofmann J. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol* 2011 Jul 26. [Epub ahead of print]
- 30 Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Lhomme S, Mansuy JM, Muscari F, Sallusto F, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 30-37
- 31 Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, Kuroda K, Arakawa Y, Takahashi K, Mishiro S, Shimizu K, Moriyama M. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res* 2007; 37: 113-120
- 32 le Coutre P, Meisel H, Hofmann J, Röcken C, Vuong GL, Neuburger S, Hemmati PG, Dörken B, Arnold R. Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation. *Gut* 2009; 58: 699-702
- 33 Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, van den Berg AP, Porte RJ, Niesters HG. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Transpl* 2010; 16: 474-477
- 34 Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 1025-1027
- 35 Kenfak-Foguena A, Schöni-Affolter F, Bürgisser P, Witteck A, Darling KE, Kovari H, Kaiser L, Evison JM, Elzi L, Gurter-De La Fuente V, Jost J, Moradpour D, Abravanel F, Izopet J, Cavassini M. Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1074-1078
- 36 Colson P, Kaba M, Moreau J, Brouqui P. Hepatitis E in an HIV-infected patient. *J Clin Virol* 2009; 45: 269-271
- 37 Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, Kleiner DE, Engle RE, Nguyen H, Emerson SU, Purcell RH, Tillmann HL, Gu J, Serrano J, Hoofnagle JH. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2011; 141: 1665-1672.e1-9
- 38 Kuniholm MH, Labrique AB, Nelson KE. Should HIV-infected patients with unexplained chronic liver enzyme elevations be tested for hepatitis E virus? *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1545-1546; author reply 1546
- 39 Nelson KE, Kmush B, Labrique AB. The epidemiology of hepatitis E virus infections in developed countries and among immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 1133-1148
- 40 Kaba M, Richet H, Ravaux I, Moreau J, Poizot-Martin I, Motte A, Nicolino-Brunet C, Dignat-George F, Ménard A, Dhiver C, Brouqui P, Colson P. Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 2011; 83: 1704-1716
- 41 Schildgen O, Müller A, Simon A. Chronic hepatitis E and organ transplants. *N Engl J Med* 2008; 358: 2521-2522; author reply 2522
- 42 Aggarwal R, Jameel S. Hepatitis E vaccine. *Hepatol Int* 2008; 2: 308-315
- 43 Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, Yang CL, Jiang HM, Cai JP, Wang YJ, Ai X, Hu YM, Tang Q, Yao X, Yan Q, Xian YL, Wu T, Li YM, Miao J, Ng MH, Shih JW, Xia NS. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 895-902
- 44 Kamar N, Abravanel F, Garrouste C, Cardeau-Desangles I, Mansuy JM, Weclawiak H, Izopet J, Rostaing L. Three-month pegylated interferon-alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2792-2795
- 45 Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, Mansuy JM, Selves J, Peron JM, Otal P, Muscari F, Izopet J. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2010; 50: e30-e33
- 46 Chaillon A, Sirinelli A, De Muret A, Nicand E, d'Alterroche L, Goudeau A. Sustained virologic response with ribavirin in chronic hepatitis E virus infection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 841-843

■同行评价

本文比较全面地综述了慢性戊型肝炎的研究进展, 内容新颖, 可读性强。

- 47 Mallet V, Nicand E, Sultanik P, Chakvetadze C, Tessé S, Thervet E, Mouthon L, Sogni P, Pol S. Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med* 2010; 153: 85-89
- 48 Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C,

Lhomme S, Esposito L, Basse G, Cointault O, Ribes D, Nogier MB, Alric L, Peron JM, Izopet J. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139: 1612-1618

编辑 张姗姗 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章4个月内完成. (编辑部主任: 李军亮 2012-01-08)