

中国急性戊型肝炎重症化危险因素的Meta分析

刘 敏¹, 凌 宁^{2*}

¹重庆医科大学第二临床学院, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院感染病科, 重庆

收稿日期: 2024年11月20日; 录用日期: 2024年12月13日; 发布日期: 2024年12月20日

摘 要

目的: 评估中国戊型肝炎病毒感染与肝衰竭的关联, 并探讨其重症化的临床特点及影响因素。方法: 检索PubMed、Web of Science、Embase、中国知网(CNKI)、万方等数据库, 筛选2012年至2023年间相关文献, 通过纳排标准及用纽卡斯尔-渥太华量表进行文献的筛选及质量评价, 并采用RevMan5.4软件进行Meta分析。结果: 共纳入21项研究, 包含5663例急性戊型肝炎患者, 其中853例(15.06%)进展为重症。老年($OR = 2.62$, 95% $CI = 1.98 \sim 3.47$)、男性($OR = 2.05$, 95% $CI = 1.06 \sim 3.98$)、合并基础肝病即重叠感染($OR = 0.29$, 95% $CI = 0.21 \sim 0.42$)、糖尿病($OR = 2.11$, 95% $CI = 1.42 \sim 3.11$)的患者更易发生肝衰竭。重叠感染者中, 重症化的主要危险因素按照其关联性由强到弱依次为: 肝硬化($OR = 5.76$, 95% $CI = 3.61 \sim 9.19$)、自身免疫性肝病($OR = 4.01$, 95% $CI = 1.35 \sim 11.92$)、HBV感染($OR = 3.95$, 95% $CI = 2.21 \sim 7.04$)、脂肪性肝病($OR = 1.13$, 95% $CI = 0.63 \sim 2.03$)、酒精性肝病($OR = 1.07$, 95% $CI = 0.57 \sim 2.01$)。结论: 在中国, 老年、男性、重叠感染以及糖尿病等是急性戊型肝炎重症化的主要影响因素。而伴有肝硬化的重叠感染者, 重症化的风险显著增加。

关键词

戊型肝炎病毒感染, 肝衰竭, 重症肝炎, 危险因素, Meta分析

Meta-Analysis of Severe Risk Factors for Acute Hepatitis E in China

Min Liu¹, Ning Ling^{2*}

¹The Second Clinical College of Chongqing Medical University, Chongqing

²Infectious Department, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 20th, 2024; accepted: Dec. 13th, 2024; published: Dec. 20th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 刘敏, 凌宁. 中国急性戊型肝炎重症化危险因素的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 940-950.
DOI: 10.12677/acm.2024.14123171

Abstract

Objective: To assess the association between Hepatitis E virus infection and hepatic failure in China, as well as to investigate the clinical characteristics and risk factors for severity. **Methods:** A systematic literature search was conducted across databases including PubMed, Web of Science, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wan Fang, focusing on studies published between 2012 and 2023. Studies were selected based on predefined inclusion and exclusion criteria, and the quality of the included studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale. **Meta-analysis** was performed using RevMan 5.4 software. **Results:** A total of 21 studies involving 5663 patients with acute HEV infection, among which 853 cases (15.06%) progressed to severe hepatitis. Patients with elderly ($OR = 2.62$, 95% $CI = 1.98 \sim 3.47$), male ($OR = 2.05$, 95% $CI = 1.06 \sim 3.98$), underlying liver disease or co-infections ($OR = 0.29$, 95% $CI = 0.21 \sim 0.42$), and diabetes mellitus ($OR = 2.11$, 95% $CI = 1.42 \sim 3.11$), are at an increased risk of hepatic failure. For patients with co-infection, the main risk factors for severe progression, ranked from strongest to weakest association, were liver cirrhosis ($OR = 5.76$, 95% $CI = 3.61 \sim 9.19$), autoimmune liver disease ($OR = 4.01$, 95% $CI = 1.35 \sim 11.92$), HBV infection ($OR = 3.95$, 95% $CI = 2.21 \sim 7.04$), fatty liver disease ($OR = 1.13$, 95% $CI = 0.63 \sim 2.03$), and alcoholic liver disease ($OR = 1.07$, 95% $CI = 0.57 \sim 2.01$). **Conclusion:** In China, older age, male gender, superinfection, and diabetes mellitus are significant risk factors for the severe progression of acute HEV infection. Notably, patients with concurrent liver cirrhosis face a markedly increased risk of severe outcomes.

Keywords

Hepatitis E Virus Infection, Hepatic Failure, Severe Hepatitis, Risk Factors, Meta-Analysis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

目前, 戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)仍然是全球急性散发性病毒性肝炎的重要病因之一, 中国也属戊型肝炎(简称戊肝)的高发地区, 数据显示, 在 2019 年, 我国戊型肝炎的发病率已升至每 10 万人中 2.02 例[1]。急性戊型肝炎(acute hepatitis E, AHE)大多为自限性, 多数患者数周内可完全康复, 通常仅需对症治疗。然而, 一些特定人群感染 HEV 后可发生重症化, 这增加了急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)、死亡等不良预后的风险, 部分患者甚至发展为慢性戊型肝炎, 进一步形成肝硬化, 其相关危险因素可能包括年龄、既往慢性肝脏疾病(chronic liver disease, CLD)、妊娠状态、糖尿病、肺肾疾病及免疫抑制状态[2]-[5]等, 但关于这些因素的文献报道相对有限。国内有研究报道, 戊型肝炎病毒相关肝衰竭(hepatitis E virus-related liver failure, HEV-LF)发生率在 4%~75%之间, 中位发生率为 21%, 其病死率则介于 48.5%~53.3% [6], 且呈逐年上升的趋势。目前关于急性戊型肝炎预后的研究结果存在一定差异。

本研究对我国 HEV 感染后重症化的危险因素进行 Meta 分析, 旨在为 HEV-LF 的早期预测与干预提供循证医学证据。

2. 材料与方法

2.1. 文献检索

采用主题词与检索词相结合的方法, 通过计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、中国知网

(CNKI)、万方数据资源库中 2012 年 1 月 1 日至 2023 年 5 月 31 日的中英文文献。中文检索词为: 急性戊型肝炎病毒感染、戊型肝炎病毒、戊肝病毒、戊型病毒性肝炎、急性戊型肝炎、戊型肝炎、戊肝、重症、重型、肝衰竭、中国。英文检索词为: hepatitis E、hepatitis E virus、HEV、AHE、liver failure、severe、China、Chinese。同时手工检索已有文章的参考文献。

2.2. 文献筛选

2.2.1. 文献纳入标准

(1) 研究人群为急性戊型肝炎患者: 即符合其病原学指标中的任意一条(① 血清抗-HEV IgM 阳性; ② 血清-HEV IgG 由阴性转为阳性, 或者滴度较正常值增加 4 倍及以上; ③ HEV RNA 阳性), 同时, 患者出现急性肝炎的相关临床表现, 如肝酶升高、黄疸, 或者一些非特异症状, 如疲劳、瘙痒和恶心等。(2) 肝衰竭诊断标准[7]: ① 极度乏力并伴有明显的消化道症状; ② 黄疸迅速加深, 血清总胆红素(TBil) ≥ 10 倍正常上限(ULN)或每日上升 $17.1 \mu\text{mol/L}$; ③ 可伴或不伴有肝性脑病; ④ 有出血表现, 凝血酶原活动度(PTA) $\leq 40\%$, 或国际标准化比值(INR) ≥ 1.5 , 并已排除其他病因。(3) 合并基础肝病是指急性戊型肝炎发病时, 患者同时存在明确的基础肝脏疾病史, 包括慢性 HBV 感染、慢性 HCV 感染、脂肪性肝病、酒精性肝病、血吸虫性肝病、自身免疫性肝病等其他病因的肝病。(4) 文章中能获取有关急性戊型肝炎及其相关肝衰竭的原始数据。(5) 基于中国的研究。

2.2.2. 文献排除标准

(1) 研究对象是非中国人群; (2) 与本研究无关、资料不全或重复、统计方法不准确、结局指标模糊的文献; (3) 文献类型为综述、Meta 分析、观点性文章、摘要、会议论文、个案报告以及专家共识等。

2.3. 文献质量评价

本文采用纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa scale, NOS)评价队列研究和病例-对照研究。评价维度为研究人群的选择(4 个项目, 4 分)、组间可比性(1 个项目, 2 分)和暴露测量(病例对照量表)/结果测量(队列量表)(3 个项目, 3 分), 根据纳入研究得分判定其质量高低, 总分为 9 分, 其中 7~9 分为高质量文献, 4~6 分为中等质量, 1~3 分为低质量。本研究纳入的文献均为中质量及以上。

2.4. 数据提取

两名独立的研究人员对每篇文献进行评估并交叉验证, 如有不同意见, 则通过讨论或请第 3 名研究人员协助裁定。根据纳入与排除标准筛选检索文献, 对质量评价后的文献进行数据提取。提取内容包括: 作者、发表年份、研究地区、研究时间、病例组和对照组人数、统计指标 OR 值及其 95% CI 等。

2.5. 统计学处理

采用 RevMan5.4 软件进行 Meta 分析。通过 I^2 检验分析统计学异质性, 若 $I^2 > 50\%$, 提示存在异质性(Heterogeneity), 采用随机效应模型(DerSimonian-Laird 法); 否则采用固定效应模型(Mantel-Haenszel 法), 统计得出纳入研究的 OR 值及 95% 可信区间, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。根据 Begg 漏斗图评价发表偏倚。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

通过上述检索方法共检索到 874 篇文献, 通过纳排标准阅读标题及摘要后得到文献 47 篇, 再复查全

文进行复筛，最终纳入文献 21 篇[8]-[28]，见图 1、表 1。

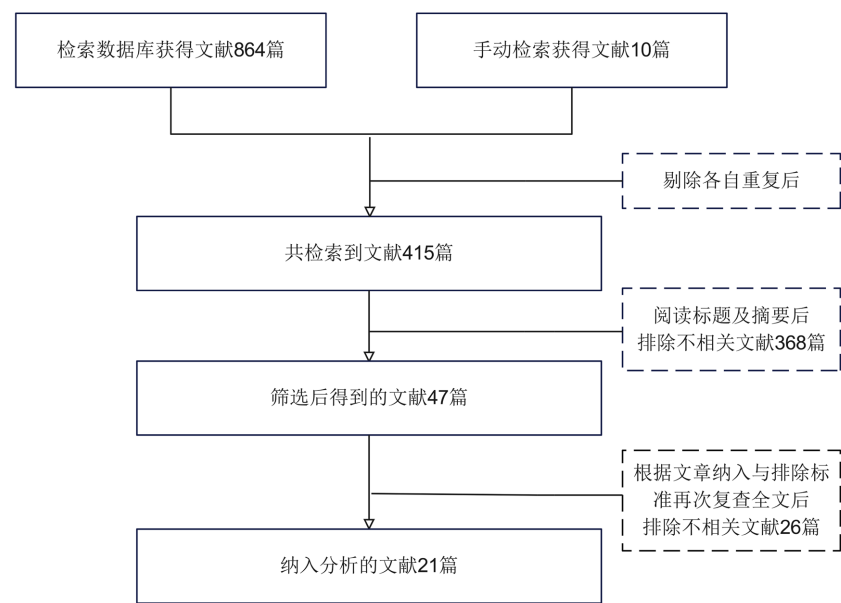


Figure 1. Literature screening process
图 1. 文献筛选流程

Table 1. Basic information of the included literatures
表 1. 纳入文献基本信息

作者	年份	地区	纳入时间	研究人数	肝衰竭数	研究类型	NOS 评分
Cheng SH [8]	2013	广东	2003.01~2012.01	294	57	队列研究	7
Chow CW [9]	2014	香港	2000.11~2012.02	161	7	队列研究	7
Li F [10]	2022	浙江	2000.01~2021.10	78	8	队列研究	8
Wang YJ [11]	2019	北京	2012.01~2018.12	809	80	病例对照	7
Zhang S [12]	2017	上海	2009.09~2014.09	513	215	队列研究	8
于静静[13]	2017	山东	2003.01~2012.12	680	102	队列研究	6
刘玉[14]	2021	上海	2018.01~2020.03	179	23	队列研究	7
卢峰[15]	2020	河南	2015.10~2019.10	363	52	队列研究	6
宋立莎[16]	2013	吉林	2005.01~2011.10	188	13	病例对照	7
张勋[17]	2017	安徽	2012.01~2015.12	156	11	队列研究	5
张晓芳[18]	2015	江苏	2012.01~2012.06	207	16	队列研究	4
朱冰[19]	2015	北京	2003.01~2012.12	1165	132	队列研究	5
李倩[20]	2021	四川	2020.01~2020.12	63	11	病例对照	8
李莎莎[21]	2013	安徽	2008.01~2012.08	85	7	队列研究	5
杜敬佩[22]	2015	河南	2006.02~2012.04	174	16	队列研究	5
梁敏安[23]	2015	安徽	2007.01~2014.03	31	3	队列研究	5
汤曦[24]	2014	武汉	2011.01~2012.12	171	30	队列研究	5
温丽珍[25]	2012	安徽	2007.01~2011.09	107	17	队列研究	5

续表

潘春燕[26]	2014	西安	2011.09~2013.07	71	5	队列研究	4
陈姬秀[27]	2012	上海	2008.10~2010.10	66	6	队列研究	6
陈珂[28]	2021	上海	2020.12~2021.05	102	42	病例对照	6

3.2. 纳入文献基本情况

该 21 篇文献均为回顾性观察性研究,共包含了 5663 例急性 HEV 感染患者,其中 853 例(15.06%)发展为重症。研究中患者的住院天数(即随访时长)为 15~53 天。随访结束时,有 433 例患者(62.9%)病情好转,而 267 例患者(38.1%)则出现了无效或死亡的结局。汇总整理相关数据后发现,年龄、性别、重叠感染以及糖尿病或是影响 AHE 重症化的相关因素,分别对其进行详细的 Meta 分析。

3.3. Meta 分析

3.3.1. 重症戊肝危险因素

1) 年龄

共有 10 篇文献提及了年龄对戊型肝炎重症化的影响,老年(即年龄 ≥ 60 岁)患者在急性 HEV 感染后发生肝衰竭的概率为 9.1%~24.4%。经异质性($I^2 = 16\%$, $P = 0.29$)检验,各研究间异质性小,故采用固定效应模型分析,结果显示,老年是戊型肝炎重症化的危险因素[OR = 2.62, 95% CI = 1.98~3.47, $P < 0.001$],见图 2。

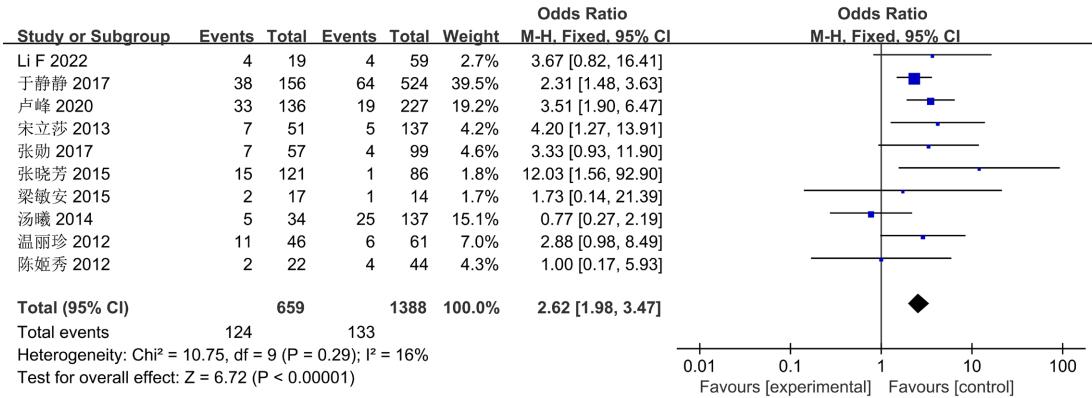


Figure 2. Meta-analysis of the impact of age on the occurrence of liver failure in AHE patients

图 2. 年龄影响 AHE 患者发生肝衰竭的 Meta 分析

2) 性别

共有 6 篇文献提及了性别对戊型肝炎重症化的影响,男性患者在急性 HEV 感染后发生肝衰竭的概率为 2.8%~49.3%。经异质性($I^2 = 70\%$, $P = 0.005$)检验,各研究异质性较高,采用随机效应模型分析,结果显示,男性是戊型肝炎重症化的危险因素[OR = 2.05, 95% CI = 1.06~3.98, $P = 0.03$],见图 3。

3) 重叠感染

共有 16 篇文献提及了重叠感染对戊型肝炎重症化的影响,重叠感染患者在急性 HEV 感染后发生肝衰竭(即慢加急性肝衰竭, Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF)的概率为 7.4%~49.2%。经异质性($I^2 = 52\%$, $P = 0.008$)检验,各研究有一定的异质性,采用随机效应模型分析,结果显示,重叠感染是戊型肝炎重症化的危险因素[OR = 0.29, 95% CI = 0.21~0.42, $P < 0.001$],见图 4。

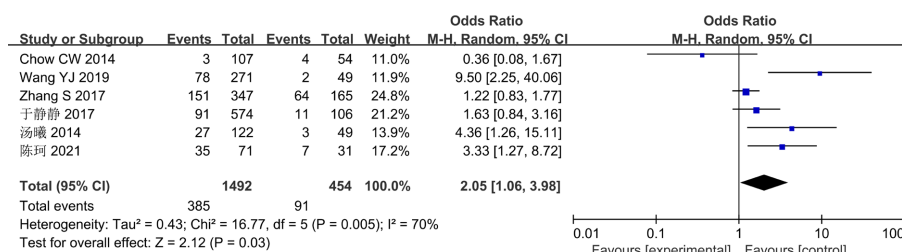


Figure 3. Meta-analysis of the impact of sex on the occurrence of liver failure in AHE patients
图 3. 性别影响 AHE 患者发生肝衰竭的 Meta 分析

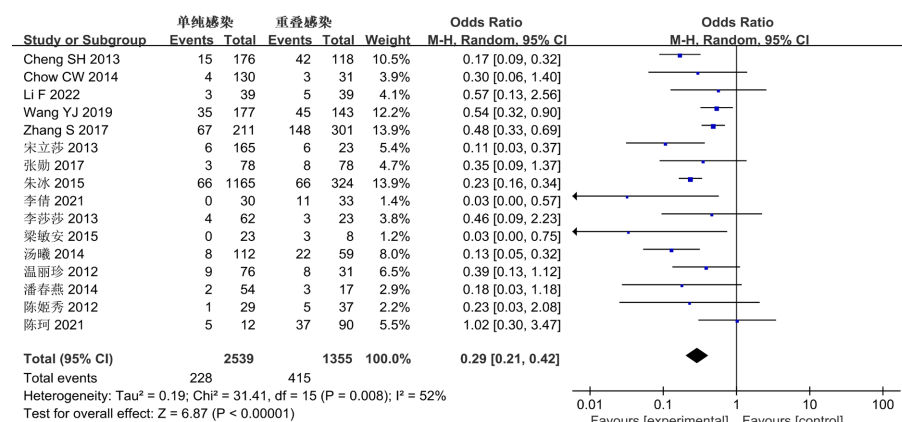


Figure 4. Meta-analysis of the impact of co-infection on the occurrence of liver failure in AHE patients
图 4. 重叠感染影响 AHE 患者发生肝衰竭的 Meta 分析

4) 糖尿病

共有 3 篇文献涉及糖尿病对戊型肝炎重症化的影响, 糖尿病患者急性 HEV 感染后发生肝衰竭的概率为 14.0%~31.0%, 病例组为罹患糖尿病的 HEV-LF 患者, 经异质性检验($I^2 = 0\%$, $P = 0.66$), 各研究没有异质性, 故采用固定模型分析, 结果显示, 糖尿病是戊型肝炎重症化的危险因素[OR = 2.11, 95% CI = 1.42~3.11, $P < 0.001$], 见图 5。

3.3.2. 亚组分析

在研究是否重叠感染这一因素时, 对其进行亚组分析, 其中肝硬化、HBV 感染、自身免疫性肝病、脂肪性肝病、酒精性肝病患者发生 ACLF 的概率依次为 6.9%~80.4%、9.7%~46.2%、73.7%~100%、12.9~43.6%、5.4%~100%。结果显示, 合并 CLD 组患者中, 戊型肝炎重症化的危险因素按照其关联性由强到弱依次为: 肝硬化(OR = 5.76, 95% CI = 3.61~9.19)、自身免疫性肝病(OR = 4.01, 95% CI = 1.35~11.92)、HBV 感染(OR = 3.95, 95% CI = 2.21~7.04)、脂肪性肝病(OR = 1.13, 95% CI = 0.63~2.03)、酒精性肝病(OR = 1.07, 95% CI = 0.57~2.01)。见表 2。

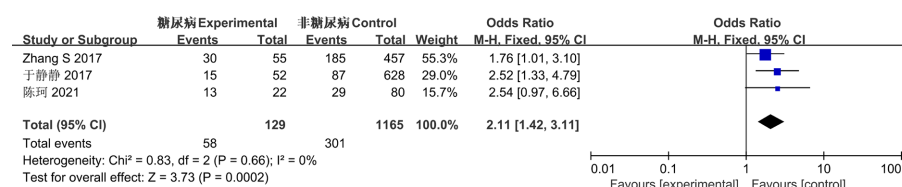


Figure 5. Meta-analysis of the impact of diabetes on the occurrence of liver failure in AHE patients
图 5. 糖尿病影响 AHE 患者发生肝衰竭的 Meta 分析

Table 2. Subgroup analysis
表 2. 亚组分析

影响因素	研究数量	样本量(病例, 对照)	OR (95% CI)值	I ² 值(%)	P 值
HBV 感染	13	6,212,254	3.95 (2.21~7.04)	72	P < 0.001
肝硬化	7	4,612,840	5.76 (3.61~9.19)	57	P < 0.001
自身免疫性肝病	2	16,599	4.01 (1.35~11.92)	0	P = 0.01
酒精性肝病	3	70,701	1.00 (0.57~2.01)	26	P = 0.83
脂肪性肝病	3	81,612	1.13 (0.63~2.03)	0	P = 0.67

3.3.3. 敏感性分析

分别在固定效应模型和随机效应模型下进行敏感性分析, 结果显示, 性别的 Meta 分析结果差异较大, 这可能与性别比例不均、不同研究中的数据收集方法存在差异相关。而其余因素结果差异均较小, 表明文献合并结果敏感性低, 较为稳定, 见表 3。

Table 3. Comparison of results between random effects model and fixed effects model
表 3. 随机效应模型和固定效应模型计算结果比较

影响因素	固定效应模型	随机效应模型
	OR (95% CI)值	OR (95% CI)值
年龄	2.62 (1.98~3.47)	2.58 (1.81~3.67)
性别	1.75 (1.32~2.31)	2.05 (1.06~3.98)
重叠感染	0.31 (0.26~0.38)	0.27 (0.19~0.39)
糖尿病	2.11 (1.42~3.11)	2.13 (1.45~3.14)

3.3.4. 发表偏倚

对纳入的 21 篇文献进行发表偏倚分析。其中研究性别和糖尿病这两个因素时纳入文献较少, 无法准确评估其发表偏倚, 而年龄和重叠感染因素影响的漏斗图可见分布较为集中和对称, 表明本研究纳入文献的偏倚控制较好, 见图 6~9。

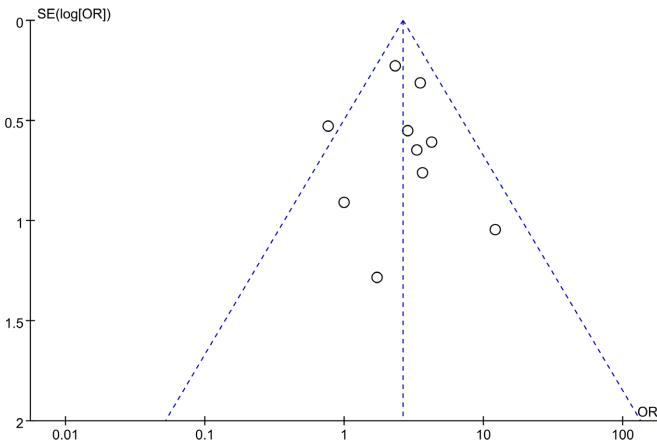


Figure 6. Funnel plot of the impact of age on the occurrence of liver failure in AHE patients
图 6. 年龄影响 AHE 患者发生肝衰竭的漏斗图

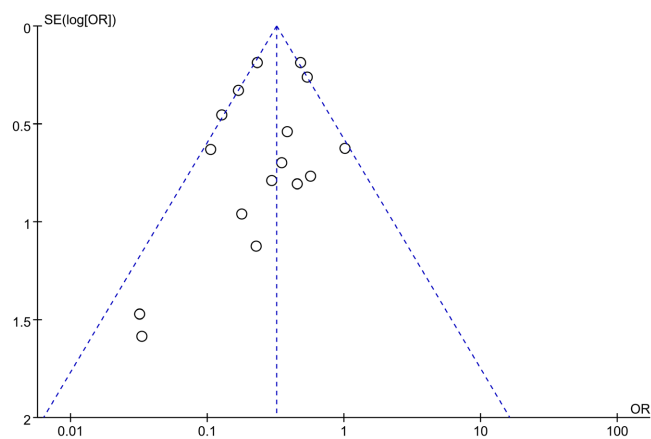


Figure 7. Funnel plot of the impact of co-infection on the occurrence of liver failure in AHE patients

图 7. 重叠感染影响 AHE 患者发生肝衰竭的漏斗图

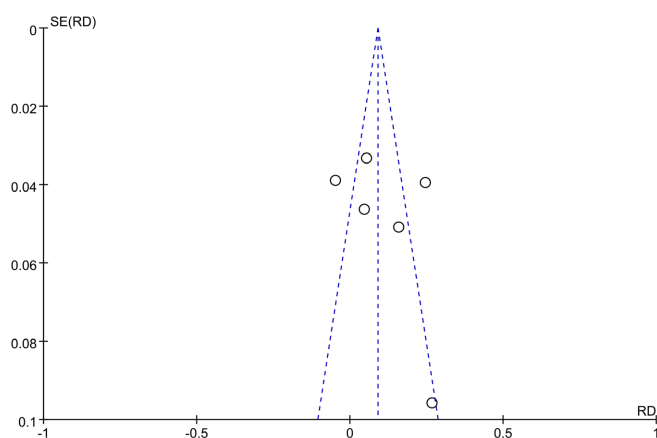


Figure 8. Funnel plot of the impact of gender on the occurrence of liver failure in AHE patients

图 8. 性别影响 AHE 患者发生肝衰竭的漏斗图

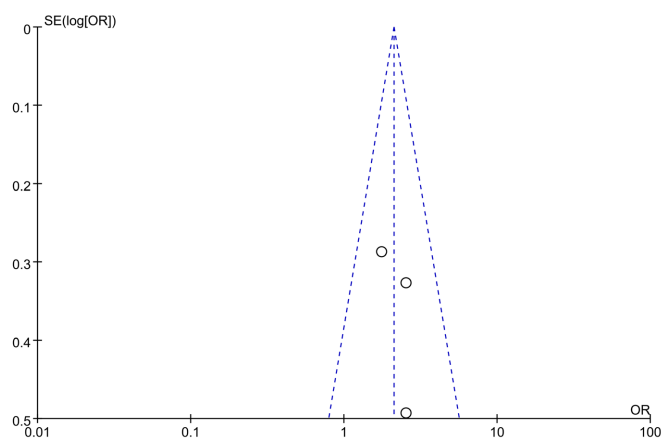


Figure 9. Funnel plot of the impact of diabetes on the occurrence of liver failure in AHE patients

图 9. 糖尿病影响 AHE 患者发生肝衰竭的漏斗图

4. 讨论

本研究对戊型肝炎患者重症化的临床特点进行 Meta 分析, 结果显示, 老年、男性、重叠感染和糖尿病或是影响急性戊型肝炎进展至肝衰竭的危险因素。

本文得出, 患有急性戊型肝炎的老年患者易发生肝衰竭, 陈吐芬[29]等人的研究发现, 一方面可能是随着年龄增长, 免疫系统逐渐减弱, 更容易受到 HEV 的侵害且难以有效清除病毒, 从而引起明显的肝脏炎症。另一方面, 老年患者的肝脏退行性改变、生理功能减退, 包括肝脏代谢、解毒、合成等功能的下降, 进而可发展为急性或亚急性肝衰竭。另外, 老年患者往往存在营养不良和代谢异常的情况, 可直接影响肝脏功能, 加重肝脏疾病的进展。提示在临床治疗中应考虑到老年患者的上述因素以及合并多种基础疾病, 采取综合管理、多学科协作的模式对其进行诊治。

同时, 男性是急性 HEV 感染后肝衰竭的影响因素, 尽管纳入的研究结果异质性较高, 但对其进行年龄的亚组分析时, 发现异质性下降并不明显, 可能是由于数据量少、不同研究中的数据收集方法存在较大差异等。但国内学者耿家宝等[30]的研究也得出了这一结论, 我们仍认为该结果有效。他们考虑与男性外出聚会多从而暴露风险高[30]、雄性激素对免疫系统的部分抑制作用等相关。因此, 男性往往需要早期应用抗病毒治疗和更积极的免疫调节。

本研究结果显示, 重叠感染, 尤其是基础肝病为肝硬化的 AHE 患者发生 ACLF 的风险高, 诸多研究也证实了这一点, 例如 Hamid 等[31]的研究提及到合并 CLD 的患者感染 HEV 之后可引起严重的肝脏失代偿性改变, 导致发病率和死亡率增加。Kumar 等[32]学者也指出在乙肝肝硬化急性失代偿患者中, 合并急性 HEV 感染易导致其发生肝衰竭甚至死亡。一项国内的大型队列研究对 970 例肝硬化患者进行分析, 发现 HEV 重叠感染与慢加急性肝衰竭的发展独立相关[33]。驱使 ACLF 发展的机制, 一方面可能是 HEV 直接破坏或通过诱发免疫反应, 导致树突状细胞、T 细胞和巨噬细胞等释放 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 等大量促炎细胞因子; 另一方面, HEV 感染会导致氧化应激的增加[34][35], 加重肝脏的免疫炎症反应, 进而诱发肝衰竭的发生。这提示我们在治疗时应联合抗病毒治疗, 并密切监测其肝脏功能变化, 及时调整治疗策略。

Meta 分析结果指出, 糖尿病是急性戊肝感染后重症化的又一危险因素, 与 Wasuwanich [36]等人研究结论一致, 认为可能由于肝脏脂肪沉积影响糖尿病患者的某些代谢功能, 这可能与氧化应激、胰岛素抵抗、脂肪毒性有关[37]。因此, 控制血糖在合理范围可能有助于降低其肝衰竭风险。

然而, 本研究存在着一定的局限性: (1) 戊型肝炎的流行病学与 HEV 基因型有关[38], 本文纳入的研究均未涉及基因型的测定, 为降低基因型的影响, 本研究的纳入文献仅针对中国, 一定程度上影响了结果的代表性。(2) 由于妊娠、免疫抑制、肝外肿瘤、肺肾疾病、高血压等数据较少, 无法进行 Meta 分析, 故未纳入研究。(3) 部分纳入文献异质性较高, 且可能存在文献检索遗漏等。

综上所述, 本 Meta 分析旨在通过系统评价和整合现有文献中的数据, 证实了老年、男性、重叠感染、糖尿病等因素与 AHE 患者发生肝衰竭高风险之间的密切关系。这一发现不仅加深了我们对戊型肝炎重症化的理解, 更为临床诊疗提供了重要的循证依据, 提示临床医生应重点关注这些高危人群。首先, 推荐尽早接种戊型肝炎疫苗来预防 HEV 感染。其次, 应进行早期筛查(如 HEV IgM、HEV IgG、HEV RNA 等)和定期监测(肝功、凝血功能等指标), 及时发现 HEV 的现症感染、HEV-LF 的前期预兆。最后, 对于已发生肝损伤的患者, 应用保肝药物, 同时加强对症支持治疗, 如维持水电解质酸碱平衡、控制感染、预防出血及肝性脑病等。这些综合性管理措施将显著提高高危患者的治疗效果、降低戊型肝炎重症化风险与社会经济负担, 同时推动公共卫生策略的优化, 为减缓戊型肝炎流行趋势、提升整体社会健康水平作出重要贡献。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 2004-2019 年全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/>, 2024-06-12.
- [2] 中华医学会肝病学会. 戊型肝炎防治共识[J]. 中华肝脏病志, 2022, 30(8): 820-831.
- [3] Nasir, M. and Wu, G.Y. (2020) HEV and HBV Dual Infection: A Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **8**, 1-9. <https://doi.org/10.14218/jcth.2020.00030>
- [4] Heemelaar, S., Hangula, A.L., Chipeio, M.L., Josef, M., Stekelenburg, J., van den Akker, T.H., et al. (2021) Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancies Complicated by Acute Hepatitis E and the Impact of HIV Status: A Cross-Sectional Study in Namibia. *Liver International*, **42**, 50-58. <https://doi.org/10.1111/liv.15076>
- [5] Ma, Z., de Man, R.A., Kamar, N. and Pan, Q. (2022) Chronic Hepatitis E: Advancing Research and Patient Care. *Journal of Hepatology*, **77**, 1109-1123. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.006>
- [6] 陈晓云, 刘晓慧, 宋静静, 等. 急性戊型肝炎肝衰竭不良预后的影响因素分析[J]. 北京医学, 2022, 44(10): 935-938.
- [7] 中华医学会感染病学分会, 肝衰竭与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(1): 18-26.
- [8] Cheng, S. (2013) Influence of Chronic HBV Infection on Superimposed Acute Hepatitis E. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, Article 5904. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i35.5904>
- [9] Chow, C., Tsang, S.W., Tsang, O.T., Leung, V.K., Fung, K.S., Luk, W., et al. (2014) Comparison of Acute Hepatitis E Infection Outcome in Patients with and without Chronic Hepatitis B Infection: A 10 Year Retrospective Study in Three Regional Hospitals in Hong Kong. *Journal of Clinical Virology*, **60**, 4-10. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.01.024>
- [10] Fang, L., Zhang, J., Chen, H., Lv, F., Yu, Y. and Du, X. (2022) Epidemiological Characteristics and Clinical Manifestations of Hepatitis E in a Tertiary Hospital in China: A Retrospective Study. *Frontiers in Microbiology*, **12**, Article 831968. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.831968>
- [11] Wang Y., Liu H., Liu S., et al. (2019). Incidence, Predictors and Prognosis of Genotype 4 Hepatitis E Related Liver Failure: A Tertiary Nested Case-Control Study. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, **39**, 2291-2300. <https://doi.org/10.1111/liv.14221>
- [12] Zhang, S., Chen, C., Peng, J., Li, X., Zhang, D., Yan, J., et al. (2017) Investigation of Underlying Comorbidities as Risk Factors for Symptomatic Human Hepatitis E Virus Infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **45**, 701-713. <https://doi.org/10.1111/apt.13938>
- [13] 于静静. 山东地区散发性戊型肝炎病毒感染的临床特征和结局[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2017.
- [14] 刘玉, 梅雪, 张宇一, 等. 急性戊型肝炎严重黄疸患者的临床特征及危险因素分析山东地区散发性戊型肝炎病毒感染的临床特征和结局[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 565-569.
- [15] 卢锋, 刘倩楠. 戊型肝炎临床特征研究[J]. 肝脏, 2020(7): 762-764.
- [16] 宋立莎. 急性散发性戊型病毒性肝炎及乙戊重叠感染的研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [17] 张勋. 156 例散发性急性戊型肝炎临床特征分析[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [18] 张晓芳, 吴丛霞, 邹美银. 老年戊型病毒性肝炎 121 例临床特征及预后分析[J]. 交通医学, 2015, 29(6): 579-581.
- [19] 朱冰, 游绍莉, 刘鸿凌, 等. 1489 例散发性戊型肝炎患者临床分析[J]. 中国病毒病杂志, 2015, 5(3): 208-211.
- [20] 李倩. 川北地区慢乙肝患者抗 HEV-IgG 血清阳性率调查附 33 例慢乙肝重叠感染戊肝病病毒病例分析[D]: [硕士学位论文]. 南充: 川北医学院, 2021.
- [21] 李莎莎, 高学武, 谭林. 散发性戊型肝炎 85 例临床分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2013, 16(1): 69-70.
- [22] 杜敬佩, 赵巍峰. 急性散发性戊型病毒性肝炎及乙戊重叠感染的研究[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(13): 67-68.
- [23] 梁敏安. 散发性戊型病毒性肝炎 31 例临床观察[J]. 淮海医药, 2015, 33(1): 57-58.
- [24] 汤曦. 协和医院 171 例急性散发性戊型病毒性肝炎临床特征分析[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2014.
- [25] 温丽珍, 沈秦. 戊型肝炎 107 例临床分析[J]. 安徽医学, 2012, 33(7): 874-875.
- [26] 潘春燕, 黄呈辉, 谢春英, 等. 散发性戊型病毒性肝炎 71 例临床研究[J]. 中国热带医学, 2014, 14(2): 225-226+255.
- [27] 陈姬秀, 徐浩, 朱恩纳, 等. 散发性戊型肝炎 66 例临床分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(1): 53-54.

-
- [28] 陈珂, 陈榕, 王晓琳, 等. 急性重症戊型肝炎临床特征及危险因素分析[J]. 肝脏, 2021, 26(11): 1221-1223+1249.
- [29] 陈吐芬, 张波, 张艳, 等. 散发性戊型肝炎的流行病学及临床特征分析[J]. 肝脏, 2022, 27(3): 296-301.
- [30] 耿家宝, 王敏, 刘倩楠, 等. 我国东部地区戊型肝炎的流行病学特点[J]. 肝脏, 2016, 21(1): 48-51.
- [31] Hamid, S.S., Atiq, M., Shehzad, F., Yasmeen, A., Nissa, T., Salam, A., *et al.* (2002) Hepatitis E Virus Superinfection in Patients with Chronic Liver Disease. *Hepatology*, **36**, 474-478. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34856>
- [32] Kumar Acharya, S., Kumar Sharma, P., Singh, R., Kumar Mohanty, S., Madan, K., Kumar Jha, J., *et al.* (2007) Hepatitis E Virus (HEV) Infection in Patients with Cirrhosis Is Associated with Rapid Decompensation and Death. *Journal of Hepatology*, **46**, 387-394. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.09.016>
- [33] Wang, T., Tan, W., Wang, X., Zheng, X., Huang, Y., Li, B., *et al.* (2022) Role of Precipitants in Transition of Acute Decompensation to Acute-on-Chronic Liver Failure in Patients with HBV-Related Cirrhosis. *JHEP Reports*, **4**, Article 100529. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100529>
- [34] Wedemeyer, H., Pischke, S. and Manns, M.P. (2012) Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infection. *Gastroenterology*, **142**, 1388-1397.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.014>
- [35] Kilonzo, S.B., Wang, Y., Jiang, Q., Wu, W., Wang, P., Ning, Q., *et al.* (2019) Superinfective Hepatitis E Virus Infection Aggravates Hepatocytes Injury in Chronic Hepatitis B. *Current Medical Science*, **39**, 719-726. <https://doi.org/10.1007/s11596-019-2097-0>
- [36] Wasuwanich, P., Ingviya, T., Thawillarp, S., Teshale, E.H., Kamili, S., Crino, J.P., *et al.* (2021) Hepatitis E-Associated Hospitalizations in the United States: 2010-2015 and 2015-2017. *Journal of Viral Hepatitis*, **28**, 672-681. <https://doi.org/10.1111/jvh.13458>
- [37] Fujii, H. and Kawada, N. (2020) The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 3863. <https://doi.org/10.3390/ijms21113863>
- [38] Kamar, N., Izopet, J., Pavio, N., Aggarwal, R., Labrique, A., Wedemeyer, H., *et al.* (2017) Hepatitis E Virus Infection. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article 17086. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.86>