

丁型肝炎流行病学特征及临床表现研究进展

唐努尔·塔拉甫, 李新婷, 任洁雅, 龙敏聪, 郑嵘灵, 鲁晓擘*

新疆医科大学第一附属医院感染·肝病中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年7月24日; 录用日期: 2023年8月17日; 发布日期: 2023年8月24日

摘要

丁型肝炎是丁型肝炎病毒(hepatitis D virus HDV)感染引起的肝脏疾病。HDV是一种有缺陷的小RNA病毒, 其复制依赖于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus HBV)辅助, 以乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)作为其外膜。HBV/HDV重叠感染可加速肝脏疾病进展, 导致肝硬化、肝功能失代偿、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma HCC)以及肝病相关死亡的风险显著增加。目前我国丁型肝炎流行病学筛查资料尚不完善, 我国作为乙肝患病率较高的国家, 而丁肝患病率严重被低估, 本文的目的是阐述丁型肝炎流行病学现状包括起源、基因型、易感人群及临床表现, 阐明丁型肝炎流行病学特点及临床症状特点, 并提出未来重点关注人群及临床表现的方向。

关键词

丁型肝炎(HDV), 流行病学, 临床表现, 肝细胞癌(HCC)

Research Progress on Epidemiological Characteristics and Clinical Manifestations of Hepatitis D

Tanguer·Talafu, Xinting Li, Jieya Ren, Mincong Long, Rongjiong Zheng, Xiaobo Lu*

Xinjiang Infectious Disease (Viral Hepatitis) Clinical Medical Research Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jul. 24th, 2023; accepted: Aug. 17th, 2023; published: Aug. 24th, 2023

Abstract

Hepatitis D is a liver disease caused by hepatitis D virus (HDV) infection. HDV is a defective small

*通讯作者。

文章引用: 唐努尔·塔拉甫, 李新婷, 任洁雅, 龙敏聪, 郑嵘灵, 鲁晓擘. 丁型肝炎流行病学特征及临床表现研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 13603-13609. DOI: 10.12677/acm.2023.1381901

RNA virus. Its replication depends on the assistance of hepatitis B virus (HBV), with hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) as its outer membrane. HBV/HDV superinfection can accelerate the progression of liver disease, leading to a significant increase in the risk of cirrhosis, decompensation of liver function, hepatocellular carcinoma (HCC) and liver disease related death. At present, the epidemiological screening data of hepatitis D in China are not perfect. As a country with a high prevalence rate of hepatitis B, the prevalence rate of hepatitis D is seriously underestimated. The purpose of this paper is to describe the current epidemiological situation of hepatitis D, including its origin, genotype, susceptible population and clinical manifestations, to clarify the epidemiological characteristics and clinical symptoms of hepatitis D, and to propose the direction of focusing on the population and clinical manifestations in the future.

Keywords

Hepatitis D (HDV), Epidemiology, Clinical Manifestations, Hepatocellular Carcinoma (HCC)

Copyright © 2023 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

丁型肝炎病毒(HDV)是一种有缺陷的 RNA 病毒, 其与乙型肝炎病毒(HBV)的合并感染可以是同时感染或者重叠感染, 与其他肝炎病毒相比, HDV 感染进展比严重肝病的速度更快, 病情加重比例更高。在急性感染 HDV 后大约有 50% 以上患者转变为慢性[1], 对于慢性丁肝炎, 53.8% 的患者平均 3.3 年进一步发展为肝硬化, 14% 的肝硬化患者平均 3.7 年进展为肝细胞癌[2] [3]。与单纯感染 HBV 相比较, HDV 感染患者临床症状较重, 同时亦会增加病死率以及终末期肝病, 据统计大约 18% 的乙型肝炎肝硬化和 20% 的乙型肝炎肝癌[4]的发生与合并 HDV 感染相关, 而 HBV 合并 HDV 感染发生肝细胞癌和肝功能失代偿的风险却增加了 2~9 倍[5]。上述数据提示 HBV 合并 HDV 感染的患者更易重症化。近些年来, 因全球对丁肝的重新评估, 其结果改变了我们对 HDV 流行状况的认知。

2. HDV 的发现

1977 年, Rizzetto 等人发现了丁型肝炎病毒(HDV), 在分析慢性感染乙型肝炎病毒(HBV)和更严重肝损伤的患者的肝活检时[6]。使用免疫荧光技术对肝细胞的进行了分析, 显示这些患者存在特定抗原, 将该抗原以希腊字母 δ 命名, 随后更名为 Delta 抗原。同时, 还在这些患者的血清中发现了针对 Delta 抗原(抗 HDAg)的特异性抗体[7]。最初, 他们认为这是一种新的 HBV 血清学标志物。此后在对黑猩猩进行的研究时[8], HBV 和 HDAg 之间的关联更加清晰, 实验证明与 HDAg (HBV/HDV)相关的 HBV 感染在黑猩猩中没有发生, 这些黑猩猩以前表现出针对 HBsAg (抗-HBs)的抗体滴度。然而, 在慢性感染 HBV 的黑猩猩中观察到 HDAg 的快速上升和持续存在[8], HBV 和 HDAg 之间的关联更加清晰, 实验证明与 HDAg (HBV/HDV)相关的 HBV [8], 直到 1986 年 HDV 被描述为第一个鉴定为环状 RNA 基因组的动物病毒核苷酸的相似性; 当时, 环状 RNA 仅在植物病毒中发现。于 1989 年发现 RNA HDV 的另一个独特特征是由于其 RNA 的基因组和反基因组序列中存在核酶而具有自我切割的能力, 直到 1993 年, Taylor 和 Fu 才发表了一项重要研究[9], 以了解 HBV 和肝细胞在 HDV 复制中的作用, 观察到基因组转录成反基因组病毒 RNA 以及这一过程是由宿主细胞的 RNA 聚合酶 II 进行的。此后, HDV 被国际病毒分类委员会(ICTV)认定为来自脊椎动物的新病毒种, 是 Deltaviridae 家族 Deltavirus 属的唯一代表[10]。

3. HDV 的分子结构及基因分型

HDV 是一种单链环状嗜肝核糖核酸(RNA)病毒,具有 1.7 kb 基因组,直径为 35~37 nm [11],由乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)包膜和 HDV 核心衣壳组成,核心衣壳包含了 1672~1697 个碱基的环状 RNA 基因组,每个 RNA 分子上有 70~200 个拷贝数的 HDV 抗原基因[12],HDV 主要通过 HBsAg 包膜感染肝细胞,通过滚动环状机制在肝细胞的细胞核内借助 RNA 聚合酶转录复制,在细胞质内组装成 HDV 衣壳并被 HBsAg 包膜包表后从细胞中释放出来因此 HDV 的分泌和感染皆需要乙型肝炎病毒(HBV)提供 HBsAg [13]。

截至目前,HDV 可以分为 8 个基因型(HDV1 型-HDV8 型) [14],同一基因型的差异小于 20% [15],不同基因型的差异可高达 35% [15]。HDV 1 型呈全球流行,占 90%左右[15]。根据系统进化分析,HDV 1 型有 4 个亚型,其 HDV 1a 型主要分布于非洲,HDV 1b 型主要分布于非洲、南美洲和亚洲西部。HDV 2 型主要分布在亚洲,其中 HDV 2a 型分布于亚洲东部和南部,如中国和日本。HDV 3 型与其他基因型差异较大,仅分布在南美洲亚马逊区域。HDV 4 型常见于亚洲东部,如中国台湾和日本。其他基因型主要集中于非洲中部和北部[16],我国 HDV 的基因型以 HDV 1 型、HDV 2 型和 HDV 4 型为主,其中 HDV 1a 型以河南株和台湾株为代表,HDV 1b 型以四川株和广西株为代表[17]。

据目前研究表明 HDV 的基因型可能与肝脏疾病存在某种关联。中国台湾的一项研究显示[18],与 HDV 1 型相比,HDV 2 型感染对病人肝脏疾病造成的影响较轻。而俄罗斯雅库特行政区的一项研究显示,HDV 1 型和 HDV 2 型在感染的严重程度上无显著差异[19]。我国目前尚缺乏大规模 HDV 分子流行病学数据,通过对 HDV 基因组序列进行测定,探索我国 HDV 主要的基因型及其与疾病进展的关系,可以为 HDV 流行的预防和控制提供依据。

4. HDV 的感染方式及高危人群

在患者中,HBV 和 HDV 都只是肝脏中肝细胞的感染。正如目前所知,这两种病毒都使用 HBV 包膜蛋白附着于相同的肝细胞受体,即牛磺胆酸钠协同转运多肽(sodium taurocholate cotransporting polypeptide NTCP) [20],故这两种病毒都在肝细胞中复制,新的传染性颗粒被释放到血液中,所有 HDV 感染都始于受污染的血液或血液制品。目前感染分为两种:“共感染”和“重复感染” [21]。重复感染是指在慢性 HBV 感染的基础上合并有 HDV 感染,这种方式会使大部分患者(80%)发展为慢性 HDV 感染[22]。共感染是指 HBV 和 HDV 同时感染。共同感染与其他感染方式相比更严重,多表现为急性 HDV 感染。据统计估计,全球有超过 2.4 亿人受到慢性 HBV 感染[23]。然而共感染和重复感染的各种结果可能重叠,但它们是感染方式仍有不同之处[24]。两者都可能导致急性感染(少于 6 个月) [25],从而导致暴发性肝炎;然而,这种结果对于重复感染更为常见。

与 HBV 相似,HDV 主要通过破损的皮肤(主要包括注射、纹身等)或通过接触受感染的血液或血液制品传播,但与 HBV 传播不同的是,HDV 母婴传播的发生率较为少见[26],但所有的慢性 HBV 感染者都有感染 HDV 的风险。卫生条件较差的地区、静脉注射药物的人群、以及丙型肝炎病毒(HCV)感染者或人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者[27],有较大可能同时感染 HBV 和 HDV,血液透析人群、男男性行为者和性工作者的合并感染风险可能更高[28]。HDV 仅仅发生于 HBV 感染人群,HDV 需要 HBV 感染的存在才能复制。那些不具备 HBV 免疫力(无论是自然清除还是乙肝疫苗接种后免疫)的人群都有感染 HBV 的风险,从而都有感染 HDV 的风险。

5. HDV 的临床特征及实验室检查特征

与其他肝炎相比 HDV 患者的病情进展更快,临床症状根据患者感染的自然史有关,进展为重症病人

的机率较高,且近些年,在大多数研究中,HBV/HDV 合并感染已被确定为 HCC 发展的主要因素,与单一 HBV 感染相比,HBV/HDV 感染者获得 HCC 风险增加了 3 倍[29] [30] [31],然而在一些研究中,HDV 似乎并未显著增加发生 HCC 的风险[32],临床表现也各有不同。

5.1. 患者症状

HDV 患者的症状主要与感染方式有关,当 HBV 和 HDV 共感染时可导致轻度至重度的急性肝炎,一般在 3~7 周的潜伏期后,会出现发热、乏力、食欲不振、恶心、呕吐、深色尿、白陶土样大便和黄疸等症状,少部分患者会发生暴发性肝炎。这些临床表现并不是丁型肝炎的特征临床表现[33],与急性病毒性肝炎难以区分。共感染常常可以完全恢复,不到 5% 的共感染在急性肝炎后慢性化转变为慢性丁型肝炎。但与共感染显著不同的是重叠感染,它发生于已经有慢性 HBV 感染的人群。HDV 重叠 HBV 感染可以发生在所有的年龄段,70%~90% 的重叠感染者加速了疾病的发展,只有不到 30% 的重叠感染者可自发清除病毒[34]。不论是共感染还是重叠感染,超过 6 个月的 HDV 感染为慢性丁型肝炎。患者可能无症状或有乏力、不适和厌食等非特异性症状,若这些患者未得到治疗,进一步有可能发展至肝硬化,乃至失代偿期肝硬化而出现腹水、肝性脑病、脾大等并发症[35]。

5.2. 实验室检查特点

实验室肝功能反映肝组织病变程度,慢性肝炎随着炎症活动,在血清学上也会有变化,如患者血清丙氨酸氨基转移酶(alanine amino transferase ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase AST)、血清总胆红素(total bilirubin TB)、血清直接胆红素(direct bilirubin DBIL)、凝血酶原时间(prothrombin time PT)、球蛋白(globulin GLB)升高,白蛋白(albumin ALB)水平减低,这些指标是反映肝损害程度的较可靠指标。根据统计资料显示:HDV(+)慢性肝炎重度和重型肝炎的 TB、DB、PT、球蛋白升高和白蛋白下降均较慢性乙型肝炎重度和重型乙型肝炎明显,且可发现 ALT 和 AST 水平显著升高[36],尽管 ALT 反映肝损害极为敏感,但增高的程度与肝组织损害的严重程度并不一致,在临床上可见病情严重的重型患者呈酶胆分离现象,ALT 水平就不一定很高,而有的急性肝炎 ALT 反可很高[37],故不能完全以 ALT 升高的幅度来判断病情的严重性[38],但 ALT 的反复波动多是反映肝细胞反复破坏、病情波动和病情严重的指标。故再次证明丁肝患者病情比其他肝炎患者更为严重。

6. HDV 与 HCC 的联系

据现有研究表明,与单一 HBV 感染相比,HBV/HDV 重叠感染与肝硬化、肝细胞癌 HCC 风险明显增加,肝移植、肝功能失代偿以及死亡风险均增加 2 倍有关[39]。但目前比较遗憾的是,HDV 感染快速进展为肝细胞癌的机制到目前还不清楚[40]。最初认为 HDV 感染患者发生肝细胞癌很罕见,但 Tappem 等人研究[41]发现 HDV 感染患者肝脏有 c-myc 表达,其表达与 HDAg 表达密切相关,与 HBV 感染无关,因而认为持续感染 HDV 的患者肝细胞癌的危险性高,HDV 具有促致癌作用[42]。也有研究表明在 HIV 感染者中,HBV/HDV 合并感染的慢性化率增加 6 倍[43]。从而提示对于那些长期 HDAg 阳性的 HDV 慢性感染者[44] [45] [46],提早警惕肝细胞癌的发生,做到早点进行检测。

7. 结论

目前临床上我们往往在管理 HBV 感染者时,通常会忽略对患者进行 HDV 的筛查,而作为 HBV 的“小跟班”,HDV 需要依靠 HBV 来组装和传播,HBV 病毒载量对 HDV 病毒载量和结局一般没有影响,但往往会抑制 HBV 的复制。由于两种病毒的复制周期不同,核苷(酸)类似物(NAs)对 HDV 复制周期没有影响,故重叠感染将引起对肝脏的双重损害,进一步加重患者的临床表现,多形成慢性肝炎重度、重型

肝炎或肝硬化, 并发症增多, 预后极差, 而无论是否进行乙肝抗病毒治疗, 都需要进行抗 HDV 治疗, 持续抑制 HDV 复制是 HDV 治疗的主要目标, 因为它与肝功的正常化和患者的临床表现具有密切的关系[47] [48] [49]。HDV 复制的抑制以及乙型肝炎表面抗原的清除, 将是丁型肝炎治愈的最佳体现。但目前所要面对的问题仍有很多, 所以针对 HDV 常规筛查缺乏, 基因型的分类仍有进一步探索的空间, 尤其是高危人群重点 HDV 认知不足, 同时针对急性肝炎患者、在常规治疗下肝功提示 ALT 和天冬氨酸转氨酶 AST 显著提高的, 加强筛查与临床表现的诊断, 以识别出更多 HDV 感染者, 使其及时获得管理和治疗, 同时提示对于长期 HDsAg 阳性的 HDV 慢性感染者, 应警惕肝细胞癌的发生。

参考文献

- [1] Miao, Z., Zhang, S., Ou, X., *et al.* (2020) Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, **221**, 1677-1687. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz633>
- [2] Dias, J., Hengst, J., Parrot, T., *et al.* (2019) Chronic Hepatitis Delta Virus Infection Leads to Functional Impairment and Severe Loss of MAIT Cells. *Journal of Hepatology*, **71**, 301-312. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.009>
- [3] Tham, C., Kah, J., Tan, A.T., *et al.* (2020) Hepatitis Delta Virus Acts as an Immunogenic Adjuvant in Hepatitis B Virus -Infected Hepatocytes. *Cell Reports Medicine*, **1**, Article ID: 100060. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100060>
- [4] Vieira Barbosa, J., Sahli, R., Aubert, V., *et al.* (2021) Demographics and Outcomes of Hepatitis B and D: A 10-Year Retrospective Analysis in a Swiss Tertiary Referral Center. *PLOS ONE*, **16**, e0250347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250347>
- [5] Sagnelli, C., Sagnelli, E., Russo, A., *et al.* (2021) HBV/HDV Coinfection: Epidemiological and Clinical Changes, Recent Knowledge and Future Challenges. *Life (Basel)*, **11**, Article No. 169. <https://doi.org/10.3390/life11020169>
- [6] Rizzetto, M., Canese, M.G., Aricò, S., Crivelli, O., Trepo, C., Bonino, F., *et al.* (1977) Immunofluorescence Detection of New Antigen-Antibody System (Delta/Antidelta) Associated to Hepatitis B Virus in Liver and in Serum of HBsAg Carriers. *Gut*, **18**, 997-1003. <https://doi.org/10.1136/gut.18.12.997>
- [7] Canese, M.G., Rizzetto, M., Arico, S., Crivelli, O., Zanetti, A.R., Macchiorlatti, E., *et al.* (1979) An Ultrastructural and Immunohistochemical Study on the Delta Antigen Associated with the Hepatitis B Virus. *The Journal of Pathology*, **128**, 169-175. <https://doi.org/10.1002/path.1711280402>
- [8] Rizzetto, M., Canese, M.G., Gerin, J.L., London, W.T., Sly, D.L. and Purcell, R.H. (1980) Transmission of the Hepatitis B Virus-Associated Delta Antigen to Chimpanzees. *The Journal of Infectious Diseases*, **141**, 590-602. <https://doi.org/10.1093/infdis/141.5.590>
- [9] Fu, T.B. and Taylor, J. (1993) The RNAs of Hepatitis Delta Virus Are Copied by RNA Polymerase II in Nuclear Homogenates. *Journal of Virology*, **67**, 6965-6972. <https://doi.org/10.1128/jvi.67.12.6965-6972.1993>
- [10] Rizzetto, M. (2016) The Adventure of Delta. *Liver International*, **36**, 135-140. <https://doi.org/10.1111/liv.13018>
- [11] Wu, H.N., Lin, Y.J., Lin, F.P., Makino, S., Chang, M.F. and Lai, M.M. (1989) Human Hepatitis Delta Virus RNA Subfragments Contain an Autocleavage Activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **86**, 1831-1835. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.6.1831>
- [12] Salehi-Ashtiani, K., Lupták, A., Litovchick, A. and Szostak, J.W. (2006) A Genomewide Search for Ribozymes Reveals an HDV-Like Sequence in the Human CPEB3 Gene. *Science*, **313**, 1788-1792. <https://doi.org/10.1126/science.1129308>
- [13] Branch, A.D., Benenfeld, B.J., Baroudy, B.M., Wells, F.V., Gerin, J.L. and Robertson, H.D. (1989) An Ultraviolet-Sensitive RNA Structural Element in a Viroid-Like Domain of the Hepatitis Delta Virus. *Science*, **243**, 649-652. <https://doi.org/10.1126/science.2492676>
- [14] Gilman, C., Heller, T. and Koh, C. (2019) Chronic Hepatitis Delta: A State-of-the-Art Review and New Therapies. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 4580-4597. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i32.4580>
- [15] Lempp, F.A., Ni, Y. and Urban, S. (2016) Hepatitis Delta Virus: Insights into a Peculiar Pathogen and Novel Treatment Options. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 580-589. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.126>
- [16] Su, C.W., Huang, Y.H., Huo, T.I., *et al.* (2006) Genotypes and Viremia of Hepatitis B and D Viruses Are Associated with Outcomes of Chronic Hepatitis D Patients. *Gastroenterology*, **130**, 1625-1635. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.035>

- [17] 王彦. 我国丁型肝炎病毒感染情况调查和病毒分子特性研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2018.
- [18] Yan, H., Zhong, G., Xu, G., *et al.* (2012) Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide Is a Functional Receptor for Human Hepatitis B and D Virus. *Elife*, **1**, e00049.
- [19] Hercun, J., Koh, C. and Heller, T. (2020) Hepatitis Delta: Prevalence, Natural History, and Treatment Options. *Gastroenterology Clinics of North America*, **49**, 239-252. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.004>
- [20] Fattovich, G., Giustina, G., Christensen, E., *et al.* (2000) Influence of Hepatitis Delta Virus Infection on Morbidity and Mortality in Compensated Cirrhosis Type B. *Gut*, **46**, 420-426. <https://doi.org/10.1136/gut.46.3.420>
- [21] Shen, L., Gu, Y., Sun, L., *et al.* (2012) Development of a Hepatitis Delta Virus Antibody Assay for Study of the Prevalence of HDV among Individuals Infected with Hepatitis B Virus in China. *Journal of Medical Virology*, **84**, 445-449. <https://doi.org/10.1002/jmv.23212>
- [22] Mumtaz, K., Ahmed, U.S., Memon, S., *et al.* (2011) Virological and Clinical Characteristics of Hepatitis Delta Virus in South Asia. *Virology Journal*, **8**, Article No. 312. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-312>
- [23] Sureau, C. and Negro, F. (2016) The Hepatitis Delta Virus: Replication and Pathogenesis. *Journal of Hepatology*, **64**, S102-S116. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.013>
- [24] Ciancio, A. and Rizzetto, M. (2014) Chronic Hepatitis D at a Standstill: Where Do We Go from Here? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **11**, 68-71. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.164>
- [25] Chen, H.-Y., Shen, D.-T., Ji, D.-Z., Han, P.-C., Zhang, W.-M., Ma, J.-F., Chen, W.-S., Goyal, H., Pan, S. and Xu, H.-G. (2019) Prevalence and Burden of Hepatitis D Virus Infection in the Global Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut*, **68**, 512-521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316601>
- [26] Wedemeyer, H. and Manns, M.P. (2010) Epidemiology, Pathogenesis and Management of Hepatitis D: Update and Challenges Ahead. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **7**, 31-40. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.205>
- [27] Stroffolini, T., Almasio, P.L., Sagnelli, E., Mele, A., Gaeta, G.B. and Messina, V. (2009) Evolving Clinical Landscape of Chronic Hepatitis B: A Multicenter Italian Study. *Journal of Medical Virology*, **81**, 1999-2006. <https://doi.org/10.1002/jmv.21643>
- [28] Cross, T.J., Rizzi, P., Horner, M., Jolly, A., Hussain, M.J., Smith, H.M., Vergani, D. and Harrison, P.M. (2007) The Increasing Prevalence of Hepatitis Delta Virus (HDV) Infection in South London. *Journal of Medical Virology*, **80**, 277-282. <https://doi.org/10.1002/jmv.21078>
- [29] Romeo, R., Del Ninno, E., Rumi, M., Russo, A., SanGiovanni, A., De Franchis, R., Ronchi, G. and Colombo, M. (2009) A 28-Year Study of the Course of Hepatitis D Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **136**, 1629-1638. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.052>
- [30] Niro, G.A., Smedile, A., Ippolito, A.M., Ciancio, A., Fontana, R., Olivero, A., Valvano, M.R., Abate, M.L., Gioffreda, D., Caviglia, G.P., *et al.* (2010) Outcome of Chronic Delta Hepatitis in Italy: A Long-Term Cohort Study. *Journal of Hepatology*, **53**, 834-840. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.008>
- [31] Buti, M., Homs, M., Rodriguez-Frias, F., Funalleras, G., Jardí, R., Sauleda, S., Tabernero, D., Schaper, M. and Esteban, R. (2011) Clinical Outcome of Acute and Chronic Hepatitis Delta over Time: A Long-Term Follow-Up Study. *Journal of Viral Hepatitis*, **18**, 434-442. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01324.x>
- [32] Farci, P. and Niro, G.A. (2012) Clinical Features of Hepatitis D. *Seminars in Liver Disease*, **32**, 228-236. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1323628>
- [33] Sagnelli, E., Felaco, F.M., Filippini, P., Pasquale, G., Peinetti, P., Buonagurio, E., Aprea, L., Pulella, C., Piccinino, F. and Giusti, G. (2008) Influence of HDV Infection on Clinical, Biochemical and Histological Presentation of HBsAg Positive Chronic Hepatitis. *Liver International*, **9**, 229-234. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1989.tb00404.x>
- [34] Perez-Vargas, J., Amirache, F., Boson, B., Mialon, C., Freitas, N., Sureau, C., Fusil, F. and Cosset, F.L. (2019) Enveloped Viruses Distinct from HBV Induce Dissemination of Hepatitis D Virus *In Vivo*. *Nature Communications*, **10**, Article No. 2098. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10117-z>
- [35] Fattovich, G., Boscaro, S., Noventa, F., *et al.* (1987) Influence of Hepatitis Delta Virus Infection on Progression to Cirrhosis in Chronic Hepatitis Type B. *Journal of Infectious Diseases*, **155**, 931-935. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.5.931>
- [36] Toukan, A.U., Abu-El-Rub, O.A., Abu-Laban, S.A., *et al.* (1987) The Epidemiology and Clinical Outcome of Hepatitis D Virus (Delta) Infection in Jordan. *Hepatology*, **7**, 1340-1345. <https://doi.org/10.1002/hep.1840070627>
- [37] Brichtler, S., Le Gal, F., Butt, A., *et al.* (2013) Commercial Real-Time Reverse Transcriptase PCR Assays Can Underestimate or Fail to Quantify Hepatitis Delta Virus Viremia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **11**, 734-740. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.01.025>

- [38] Lu, X.X., Yi, Y., Su, Q.D., *et al.* (2016) Expression and Purification of Recombinant Hepatitis Delta Virus (HDV) Antigen for Use in a Diagnostic ELISA for HDV Infection Using the High-Density Fermentation Strategy in *Escherichia coli*. *Biomedical and Environmental Sciences*, **29**, 417-423.
- [39] Gu, W.J., Huang, W.J., Zhou, C., *et al.* (2011) Evaluate the HDV Diagnostic Kits (EIA) with HBV Surface Antigen Positive Sera. *Chinese Pharmaceutical Affairs*, **25**, 866-868+879.
- [40] Taylor, J.M. (2020) Infection by Hepatitis Delta Virus. *Viruses*, **12**, Article No. 648. <https://doi.org/10.3390/v12060648>
- [41] Kohli, A., Zhang, X., Yang, J., Russell, R.S., Donnelly, R.P., Sheikh, F., *et al.* (2012) Distinct and Overlapping Genomic Profiles and Antiviral Effects of Interferon-Lambda and -Alpha on HCV-Infected and Noninfected Hepatoma Cells. *Journal of Viral Hepatitis*, **19**, 843-853. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2012.01610.x>
- [42] de Groen, R.A., Boltjes, A., Hou, J., Liu, B.S., McPhee, F., Friberg, J., *et al.* (2014) IFN-Lambda-Mediated IL-12 Production in Macrophages Induces IFN-Gamma Production in Human NK Cells. *European Journal of Immunology*, **45**, 250-259. <https://doi.org/10.1002/eji.201444903>
- [43] Duong, F.H., Trincucci, G., Boldanova, T., Calabrese, D., Campana, B., Krol, I., *et al.* (2014) IFN-Lambda Receptor 1 Expression Is Induced in Chronic Hepatitis C and Correlates with the IFN-lambda3 Genotype and with Nonresponsiveness to IFN-Alpha Therapies. *Journal of Experimental Medicine*, **211**, 857-868. <https://doi.org/10.1084/jem.20131557>
- [44] Levy, D.E., Marie, I.J. and Durbin, J.E. (2011) Induction and Function of Type I and III Interferon in Response to Viral Infection. *Current Opinion in Virology*, **1**, 476-486. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.11.001>
- [45] Francois-Newton, V., Magno de Freitas Almeida, G., Payelle-Brogard, B., Monneron, D., PichardGarcia, L., Piehler, J., *et al.* (2011) USP18-Based Negative Feedback Control Is Induced by Type I and Type III Interferons and Specifically Inactivates Interferon Alpha Response. *PLOS ONE*, **6**, e22200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022200>
- [46] Muir, A.J., Arora, S., Everson, G., Flisiak, R., George, J., Ghalib, R., *et al.* (2014) A Randomized Phase 2b Study of Peginterferon Lambda-1a for the Treatment of Chronic HCV Infection. *Journal of Hepatology*, **61**, 1238-1246. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.022>
- [47] Buster, E.H., Hansen, B.E., Lau, G.K., Piratvisuth, T., Zeuzem, S., Steyerberg, E.W., *et al.* (2009) Factors That Predict Response of Patients with Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B to Peginterferon-Alfa. *Gastroenterology*, **137**, 2002-2009. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.061>
- [48] Cooksley, W.G., Piratvisuth, T., Lee, S.D., Mahachai, V., Chao, Y.C., Tanwandee, T., *et al.* (2003) Peginterferon Alpha-2a (40 kDa): An Advance in the Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*, **10**, 298-305. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2003.00450.x>
- [49] Wong, D.K., Cheung, A.M., O'Rourke, K., Naylor, C.D., Detsky, A.S. and Heathcote, J. (1993) Effect of Alpha-Interferon Treatment in Patients with Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. A Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine*, **119**, 312-323. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-4-199308150-00011>