

肝炎相关病毒感染与自身免疫相关研究进展

韩倩¹, 周建伟^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院检验科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年11月1日; 录用日期: 2023年11月28日; 发布日期: 2023年12月5日

摘要

近年来, 肝炎相关病毒感染与自身免疫的关系受到众多研究者的关注, 越来越多的研究表明, 肝炎相关病毒感染过程中机体普遍存在自身免疫现象, 导致机体内产生多种自身抗体, 长期自身免疫现象可能是肝组织损伤进行性加重的原因之一。本文将从不同肝炎相关病毒与自身免疫相关性的研究进展做一综述。

关键词

肝炎相关病毒, 自身免疫, 研究进展

Research Progress on Hepatitis Related Virus Infection and Autoimmunity

Qian Han¹, Jianwei Zhou^{2*}

¹Clinic College of Jining Medical University, Jining Shandong

²Clinical Laboratory of Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Nov. 1st, 2023; accepted: Nov. 28th, 2023; published: Dec. 5th, 2023

Abstract

In recent years, the relationship between hepatitis-associated virus infection and autoimmunity has attracted the attention of many researchers. More and more studies have shown that autoimmunity is common in the body during hepatitis-associated virus infection, resulting in the production of various autoantibodies in the body. Long-term autoimmune phenomenon may be one of the reasons for the progressive aggravation of liver tissue injury. This article will review the research progress on the relationship between different hepatitis-associated viruses and autoimmunity.

*通讯作者。

Keywords

Hepatitis-Associated Virus, Autoimmunity, Research Progress

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

肝炎病毒感染目前是世界范围内的一个重要的健康问题, 全球每年约有 130 万人死于病毒性肝炎。肝炎病毒分为甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)、庚型肝炎病毒(HGV), 分别对应甲~庚型肝炎[1]。还有其他病毒引起的肝炎也较常见, 如巨细胞病毒(HCMV)、柯萨奇病毒(CV)和 EB 病毒(EBV)等, 不同肝炎的发病机制及诊治有很大差异。越来越多的研究[2] [3] [4]表明肝炎相关病毒感染不仅仅作用于肝脏, 还可刺激机体产生免疫应答, 进而导致自身抗体的异常及各种自身免疫性疾病(AID)的发生。因此, 本文主要从肝炎相关病毒感染与自身免疫(AI)及自身免疫病的相关性进行阐述, 从而为不同肝炎相关病毒感染及自身免疫的预防和治疗提供参考。

2. 乙型肝炎病毒

HBV 感染的自然史与宿主免疫应答和病毒复制之间的动态相互作用密切相关。急性自限性感染中 HBV 的自发清除是充分有效的抗病毒免疫应答的结果。相反, 人们普遍认为[5] [6], 在慢性 HBV 感染中, 免疫功能紊乱有助于病毒持续存在。

2.1. 乙型肝炎病毒感染与自身抗体

HBV 在肝细胞中繁殖, 可以改变自身抗原成分, 随肝细胞破坏将其释放入血液, 导致多种自身抗体产生, 如抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA 抗体(dsDNA)、抗线粒体抗体(AMAM2)、抗平滑肌抗体(SMA)等[7]。有研究证实[8] [9], ANA 是 HBV 感染者体内最常见的非器官特异性自身抗体, HBV 感染引发的自身免疫反应与病史长短、病毒载量、肝细胞损害程度有关。马跃飞等人[10]的研究表明, 慢性乙型肝炎患者中 ANA 的阳性率为 13.46%, 而滑劲勇[11]等人的实验指出, 慢性 HBV 感染组 ANA 阳性率为 22.4%。不同报告中所显示的自身抗体阳性率的不同, 原因可能与其检测方法、试剂差异检测群体、及阳性结果判读标准有关。张康[1]比较了自身抗体在慢性 HBV 感染者和自身免疫性肝病(AIH)中的分布特征, 发现 AIH 组 ANA 阳性率显著高于 HBV 感染组, 同时, ANA 在 HBV 感染者中以 1:100 滴度为主, 以核均质型、核颗粒型为主, 在 AIH 组中以 1:320、1:1000 高滴度为主, 以核颗粒型为主, 也可见核均质和核膜型; AIH 组 SMA、LKM-1、SLA/LP 阳性检出率均高于 HBV 组, 表明自身抗体在 AIH 中引起更强的免疫应答。

2.2. 乙型肝炎病毒感染与自身免疫病

近年来, 越来越多的研究[6] [12]也进一步支持了 HBV 感染与血管炎、肾炎、系统性红斑狼疮(SLE)等其他 AID 有关联的假设。此外, AID 患者的治疗均需采取生物制剂以及糖皮质激素等各种免疫抑制剂, 从而有可能提高新的 HBV 感染风险或者导致 HBV 重新得以激活[6]。因此, 在 AID 治疗过程中, 需警惕

HBV 感染可能, 必要时及时加用抗病毒药物, 使 HBV 感染得到有效控制并可防止病毒再激活。

3. 丙型肝炎病毒

慢性丙型肝炎是由 HCV 感染引起的疾病, 并且发生率逐年升高, HCV 可破坏肝细胞, 损害肝功能 [4]。有专家指出 [13] [14], 慢性 HCV 感染所引起的肝细胞损害与自身免疫密切相关, 病毒感染会激活免疫系统, 使机体免疫细胞或免疫组织产生特定的抗体, 免疫反应在 HCV 感染发病中起到重要作用。

3.1. 丙型肝炎病毒感染与自身抗体

经研究证实 [15] [16], HCV 感染能够经分子模拟, 使自身免疫反应性 CD8⁺T 细胞被激活, 从而发生自身免疫现象。李晓青 [17]、Alberto Altomare [18] 的研究显示, HCV 感染者中自身抗体阳性率可达 46.6%~70%, 其中 ANA、SMA、LKM、AMA 的阳性率分别为 33.3%、20%、6.67%、15.5%, 这与谢冰鑫、杜玲等的检测结果相近 [13] [19]。其次, ANA 滴度主要为 1:80 低滴度为主, 包含胞质型、颗粒型等荧光类型 [19]。HCV 感染所引起的自身免疫多以低滴度为主, 表明肝炎病毒引起机体较弱的免疫应答。

3.2. 丙型肝炎病毒感染与自身免疫病

HCV 是最常与肝外表现相关的病毒, 其中, 多关节痛和多关节炎是 HCV 感染最常见的风湿病症状 [18]。Dan L [20] 的研究表明, HCV 感染也与冷球蛋白血症血管炎密切相关。因此, 在肝炎病毒治疗过程中, 早期监测自身免疫相关指标对疾病的诊疗具有重大意义。

4. 甲型、戊型肝炎病毒

HAV 多以急性形式发生, 在大多数情况下会引起自限性急性黄疸综合征, 其结果与肝脏基质和潜在的原有损害有关, 但也有肝外表现的报道 [21]。有个案报道 [22] [23], HAV 患者中会出现自身免疫性肝炎、关节炎、血管炎、肾小球肾炎等自身免疫性疾病表现。总之, 关于甲型肝炎的免疫系统疾病和风湿病表现较其他病毒相对少见, 且 HAV 感染预后良好, 无需治疗或在使用糖皮质激素或非甾体类抗炎药治疗后自身免疫即可自然消退 [2] [24]。

HEV 通常是一种急性感染, 关于 HEV 与自身免疫相关仍存在争议。法国的一项回顾性研究显示, HEV 感染可能与格林 - 巴利综合征等自身免疫性疾病有关 [25]。HEV 抗原成份与线粒体抗原具有一定相似性, 可能激发了机体的自身免疫反应。其具体原因有待进一步研究。

5. EB 病毒

EBV 是一种主要经呼吸道传播的 DNA 疱疹病毒, 全球感染率约 90% [26]。以隐性感染居多, 该病毒除引起传染性单核细胞增多症 (IMS) 以外, 还与慢性 EBV 感染、炎症性肠病、鼻咽癌、恶性淋巴瘤等疾病的发生有关 [27]。已有研究证实 [28], EBV 病毒感染与急性肝损伤密切相关, 可导致急性肝炎的发生。其机制可能是 EBV 感染细胞的脂质过氧化反应产生了自由基亢进, 其毒性作用导致肝细胞受损 [28]。有研究者实验表明, ANA 阳性患者血清 EBV-VCA (衣壳抗原) IgG、EBV-EA (早期抗原) IgG 和 EBNA-1 (核抗原) IgG 水平比健康者明显升高 [29] [30], 进一步验证 EBV 与自身免疫可能相关。

EBV 与多种 AID 有关。EBV 感染在系统性红斑狼疮 (SLE) 中较正常人群更常见。SLE 患者血清抗 EBV-IgG 抗体滴度和早期抗原 (EA/D) 的抗体水平较正常人显著增高, 且与疾病活动度有关 [31]。此外, 有研究显示, MS 患者 EBV-VCA IgG/IgM 和 EBNA IgG 这 3 种抗体血清阳性率均明显高于对照者, 提示 EB 病毒感染可能是 MS 病程发展的先决条件 [32], 与国外报道两者相关性的结果相同 [33]。同时, EB 病毒与 RA 等其余自身免疫疾病的相关性已得到证实 [33] [34] [35]。除此之外, EBV 可直接激活体液免疫和

细胞免疫, 导致过敏性紫癜患者免疫异常, EBV 抗原进入血液后可促进免疫复合物形成并沉积于小血管壁, 引起其他自身免疫性疾病[36]。

EBV 感染与自身免疫之间存在相关关系, 对 AID 的发生、发展过程有一定影响, 但 AID 的发病受多种因素影响(如其他病毒感染、遗传等因素), EBV 不是唯一的影响因素, 二者之间的关系还需待我们进一步研究。

6. 肠病毒

肠病毒(EV)是一群病毒的总称, 主要包括脊髓灰质炎病毒(PV)、柯萨奇病毒(CV)、埃克病毒(ECHO)和新型肠道病毒(NEV)等, EV 可引起肠道外疾病, 最常见疾病包括脊髓灰质炎(小儿麻痹症)、无菌性脑膜炎、手足口病和心肌炎等[37], 多发生在儿童。目前关于 EV 与肝炎或自身免疫相关的报告尚少, 美国一项研究表明[38], EV 感染与儿童重症肝炎有关。王彩芳等人[36]的研究证实柯萨奇 B 组病毒(CBV)与儿童过敏性紫癜相关肾炎的相关性, 可能机制为, CBV 可通过呼吸道和消化道进入机体感染诱发高敏反应, 进而引发炎症反应, 甚至器官坏死。此外, CBV 能够造成肝脏损伤而致慢性肝炎, 认为病毒持续感染是疾病慢性发生的重要原因。但关于其机制尚不明确, 有待今后进一步研究。

7. 巨细胞病毒

巨细胞病毒(CMV)属于疱疹病毒 β 亚型, 是疱疹病毒属中基因组最大的病毒[39]。CMV 感染人体后可在宿主体内长期持续存在, 具有潜伏和再激活的感染特征, 可最终造成器官、系统受累, 导致疾病发生, 如病毒性肝炎等[39]。CMV 引起的肝炎不仅有病毒的直接损害, 而且也与细胞免疫反应相关。

CMV 可能是 AID 的诱发因素。彭武的研究证明[40], CMV 影响 RA 患者的治疗和预后, CMV 感染会加重 RA 患者炎症反应程度, 可导致降钙素原(PCT)等炎症指标明显升高, 可能是病毒感染可促进细菌性感染的发生或增加细菌性感染的风险。同时, CMV 也可能是 SLE 等疾病的诱因[41]。CMV 感染与自身免疫的研究较少, 其相关性还需进一步研究。

8. 展望

总之, 越来越多研究证实不同病毒性肝炎患者中确实存在自身免疫现象, 应进一步研究其相关性, 对不同病毒感染进行自身抗体的检测, 同时, 在治疗 AID 过程中, 要评估是否合并病毒感染, 从而对临床诊断、治疗及用药提供参考。

基金项目

受中华医学会医学教育分会和中国高等教育学会医学教育专业委员会医学教育研究课题(编号: 2020B-N13241)和济宁医学院附属医院“苗圃”科研计划项目资助(编号: MP-MS-2021-013)。

参考文献

- [1] 张赓. 自身抗体在自身免疫性肝炎和乙型病毒性肝炎中的特征分析[J]. 医学信息, 2020, 33(5): 173-174.
- [2] Maslennikov, R., Ivashkin, V., Efremova, I., *et al.* (2021) Immune Disorders and Rheumatologic Manifestations of Viral Hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 2073-2089. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i18.2073>
- [3] Elfert, K.A., Qasim, H.M., Faisal, M.M., *et al.* (2021) Hepatitis E Viral Association with Autoimmune Hepatitis: A Viral Trigger or Cross-Reactivity. *Case Reports in Gastroenterology*, **15**, 115-122. <https://doi.org/10.1159/000509494>
- [4] 蒋均, 潘晓红, 杨介者, 等. 浙江省 4 家综合性医院就诊者丙型肝炎病毒抗体检测结果分析[J]. 中国艾滋病性病, 2020, 26(3): 250-253.
- [5] Carolina, B., Marzia, R., Ilaria, M., *et al.* (2023) What Is the Current Status of Hepatitis B Virus Viro-Immunology?

- Clinics in Liver Disease*, **27**, 819-836. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.05.001>
- [6] 王超, 赵岩, 贺鑫, 等. HBV 感染对类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮疾病活动度、免疫功能及炎症反应的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(17): 2599-2603.
- [7] 刘欣, 邓国英, 杨淑凤, 等. 病原微生物感染与自身免疫病[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(17): 2169-2173.
- [8] 余卉, 刘少平, 宁立芬. HBV 持续感染患者血清 ANA、免疫球蛋白和补体水平及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2): 142-145.
- [9] Bayram, A.A., Al Dahmoshi, H.O.M., Al Khafaji, N.S.K., *et al.* (2021) Study of the D-Dimer, C-Reactive Protein, and Autoantibodies Markers among HBV Infected Patients in Babylon Province, Iraq. *BioMedicine*, **11**, 67-72. <https://doi.org/10.37796/2211-8039.1186>
- [10] 马跃飞, 贺勤, 刘灿, 等. HBV 感染与抗平滑肌抗体相关性分析[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(7): 864-867.
- [11] 滑劲咏, 贾爽, 刘雅静. 抗核抗体自身免疫性肝病抗体与慢性乙型肝炎的关系评价[J]. 实用医技杂志, 2019, 26(7): 856-858.
- [12] 耿丽娜, 张璧珠, 李宝亮. 自身抗体对乙型肝炎病毒相关性肾炎的诊断和预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(9): 1090-1092.
- [13] 杜玲, 张晓红, 余焱霞, 等. 丙型肝炎病毒感染患者自身抗体检测分析及临床意义[J]. 中国病毒病杂志, 2019, 9(2): 106-110.
- [14] 贺琰雯, 薛苗, 姚文杰, 等. 慢性丙型肝炎患者抗核抗体谱的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(9): 1034-1037.
- [15] Muhamad, N.A., Ab, G.R., Abdul, M.M., *et al.* (2020) Seroprevalence of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infection among Malaysian Population. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 21009. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77813-5>
- [16] Nakitanda, A.O., Montanari, L., Tivoschi, L., *et al.* (2020) Hepatitis C Virus Infection in EU/EEA and United Kingdom Prisons: Opportunities and Challenges for Action. *BMC Public Health*, **20**, Article No. 1670. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09515-6>
- [17] 李晓青. 慢性丙型肝炎病毒感染患者血清自身抗体的检测分析[J]. 中国民康医学, 2022, 34(12): 136-138.
- [18] Altomare, A., Corrado, A., Maruotti, N., *et al.* (2021) HCV and Autoimmunity in Rheumatic Diseases. *Current Rheumatology Reviews*, **18**, 101-107.
- [19] 谢冰鑫. 感染丙型肝炎病毒患者血清自身抗体检测的临床意义[J]. 中国医药指南, 2021, 19(30): 61-63.
- [20] Cacoub, P. and Saadoun, D. (2021) Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 1038-1052. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2033539>
- [21] Douberis, M., Papaefthymiou, A., Polyzos, S.A., *et al.* (2023) Local and Systemic Autoimmune Manifestations Linked to Hepatitis A Infection. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, **86**, 429-436. <https://doi.org/10.51821/86.3.11299>
- [22] Nassih, H., Bourrahouat, A. and Sab, I.A. (2020) Hepatitis A Virus Infection Associated with Cryoglobulinemic Vasculitis. *Indian Pediatrics*, **57**, 71-72. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-1709-x>
- [23] S-Are, V., Yoder, L., Samala, N., *et al.* (2020) An Outbreak Presents an Opportunity to Learn about a Rare Phenotype: Autoimmune Hepatitis after Acute Hepatitis A. *Annals of Hepatology*, **19**, 694-696. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.08.069>
- [24] 何艳莎, 刘华宝, 宋翊, 等. 抗-HAV-IgM 阳性的自身免疫性肝炎-原发性胆汁性胆管炎重叠综合征 1 例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 878-879.
- [25] Bauer, H., Luxembourger, C., Gottenberg, J.E., *et al.* (2015) Outcome of Hepatitis E Virus Infection in Patients with Inflammatory Arthritides Treated with Immunosuppressants: A French Retrospective Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)*, **94**, e675. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000675>
- [26] Maslinska, M. (2019) The Role of Epstein-Barr Virus Infection in Primary Sjogren's Syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, **31**, 475-483. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000622>
- [27] 钟绍文, 刘泽, 司秋圆, 等. EB 病毒所致相关疾病肝损害的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(14): 194-195.
- [28] Shah, J., Lingiah, V., Pysopoulos, N., *et al.* (2020) Acute Liver Injury due to Severe Epstein-Barr Virus Infection. *ACG Case Reports Journal*, **7**, e325. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000325>
- [29] Suhail, M., Abdel-Hafiz, H., Ali, A., *et al.* (2014) Potential Mechanisms of Hepatitis B Virus Induced Liver Injury. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 12462-12472. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i35.12462>
- [30] 张敏杰, 高玉芳. 抗核抗体与 EB 病毒抗体水平的关系[J]. 检验医学, 2018, 33(5): 416-420.

-
- [31] Jog, N.R. and James, J.A. (2020) Epstein Barr Virus and Autoimmune Responses in Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 623944. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.623944>
- [32] 张敏杰, 高玉芳, 赵莹, 等. 多发性硬化患者抗 EB 病毒抗体阳性检出率的 Meta 分析[J]. 临床神经病学杂志, 2022, 35(6): 431-438.
- [33] Serafini, B., Rosicarelli, B., Veroni, C., *et al.* (2023) Tissue-Resident Memory T Cells in the Multiple Sclerosis Brain and Their Relationship to Epstein-Barr Virus Infected B Cells. *Journal of Neuroimmunology*, **376**, Article ID: 578036. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578036>
- [34] Zhang, L.W. (2022) A Common Mechanism Links Epstein-Barr Virus Infections and Autoimmune Diseases. *Journal of Medical Virology*, **95**, e28363. <https://doi.org/10.1002/jmv.28363>
- [35] 彭武, 巫丽娟, 魏彬, 等. 类风湿关节炎患者合并巨细胞病毒、EB 病毒感染的实验室检测指标研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(8): 902-907.
- [36] 王彩芳, 么鑫, 蔡花, 等. 肺炎链球菌、肺炎支原体、柯萨奇病毒及 EB 病毒感染与儿童过敏性紫癜肾炎的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(19): 2099-2103.
- [37] Liu, Y.H., Chen, J.W., Zhang, M., *et al.* (2023) Coxsackievirus B: The Important Agent of Hand, Foot, and Mouth Disease. *Journal of Medical Virology*, **95**, e28669. <https://doi.org/10.1002/jmv.28669>
- [38] Servellita, V., Sotomayor Gonzalez, A., Lamson, D.M., *et al.* (2023) Adeno-Associated Virus Type 2 in US Children with Acute Severe Hepatitis. *Nature*, **617**, 574-580. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05949-1>
- [39] Marti-Carreras, J. and Maes, P. (2019) Human Cytomegalovirus Genomics and Transcriptomics through the Lens of Next-Generation Sequencing: Revision and Future Challenges. *Virus Genes*, **55**, 138-164. <https://doi.org/10.1007/s11262-018-1627-3>
- [40] de Juan, G.A., Alemany, A.M., Marco, H.A., *et al.* (2020) Neurological Sequelae in Patients with Congenital Cytomegalovirus. *Anales de Pediatría (English Edition)*, **93**, 111-117. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2019.12.004>
- [41] 魏文雁, 王成, 张明威, 等. 系统性红斑狼疮患者血浆和外周血细胞人巨细胞病毒 miR-UL22a-3p 水平变化及价值[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(3): 161-166.