

戊型病毒性肝炎诊疗规范

中国医师协会感染科医师分会

戊型病毒性肝炎(hepatitis E, 以下简称“戊型肝炎”)是由戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)感染导致的急性传染病,主要经消化道传播,是我国乙类法定传染病之一,常引起暴发流行,近年来散发病例持续上升^[1-2]。戊型肝炎既往曾被称为“肠道传播的非甲非乙型肝炎”,1989 年起被命名为戊型肝炎。

目前临床上戊型肝炎的诊断和治疗多依据中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会于 2000 年 9 月联合修订的《病毒性肝炎防治方案》^[3]。2000 年以来,国内外在戊型肝炎的病原学、流行病学、临床及预防控制等方面的研究都取得了不少进展,尤其是 HEV 的 IgM 抗体、IgG 抗体检测试剂的质量有了显著提高。为进一步规范戊型肝炎的诊断和治疗,2009 年 7 月,中国医师协会感染科医师分会组织国内相关专家,参考国内外最新研究成果,遵照循证医学的原则,制订了《戊型病毒性肝炎诊疗规范》。

1 病原学

HEV 为直径 27~34 nm 的二十面体无包膜病毒,基因组为线性单股正链 RNA,核苷酸全长约 7.2 kb,含有 3 个互相重叠的开放阅读框架(ORF1、ORF2 和 ORF3)^[4]。ORF2 编码病毒的结构蛋白,组成病毒衣壳,包含 HEV 的主要免疫优势抗原表位,其抗体具有保护性。HEV 不稳定,对高盐、氯化铯和氯仿敏感,在 4℃ 下保存易裂解,但 56℃ 加热 1 h 后仍有感染性^[5]。

HEV 最初曾被划分为杯状病毒科,2005 年国际病毒学分类委员会(ICTV)将其单独归类为戊型肝炎病毒属(hepevirus),将与人类疾病相关的 HEV 分为 4 个基因型(HEV-1~4),但仅有 1 个血清型^[6-7]。HEV-1 是发展中国家戊型肝炎暴发流行及散发流行的主要病因,HEV-2 仅在南美洲和非洲少数国家中有报道,而发达国家的本土戊型肝炎病例主要由 HEV-3 或 HEV-4 导致^[8-9]。迄今在我国戊型肝炎患者中仅发现 HEV-1 和 HEV-4。

2 流行病学

2.1 传染源 戊型肝炎的传染源包括戊型肝炎临床感染者、亚临床感染者以及感染 HEV 的动物。人是 HEV-1、2 的惟一自然宿主和传染源,猪是 HEV-3、4 的主要动物传染源^[10]。传染源的作用主要体现在排泄物对水源、食物的污染上。目前已公认戊型肝炎是一种人畜共患病。

2.2 传播途径 戊型肝炎的传播途径主要是粪-口传播,主要通过饮用被污染的水和食用被污染的食物而感染,食用不当烹煮的动物组织或内脏也可能导致食源性戊型肝炎^[11-12]。此外,输血和人畜交叉感染也是重要的传播途径^[12-14]。戊型肝炎的人-人直接传播率较低,密切接触者中的二代传播发生率不高。

2.3 易感人群 任何年龄组均可感染 HEV,但儿童、青少年以亚临床感染为主,而戊型肝炎临床病例主要见于青壮年和中老年人^[15]。人感染 HEV 后能产生一定的免疫力,持续时间尚不清楚^[1]。

2.4 流行特征 戊型肝炎的流行特征与病毒的基因型有关。HEV-1 和 HEV-2 所致的戊型肝炎多见于冬春季节,易在雨季或洪水后暴发流行,病例以 15~40 岁的青壮年为主;HEV-3 和 HEV-4 所致的戊型肝炎以散发为主,全年均可发生,冬春季稍多,病例以 40 岁以上的中老年人为主。

3 戊型肝炎的发病机制和病理

戊型肝炎的发病机制尚不明确,HEV 对肝细胞的直接致病力较弱,肝脏损伤的发生可能与机体抗 HEV 免疫应答有关^[15]。戊型肝炎的病理特征主要是肝细胞的弥漫性水样变性,常可见到较明显的毛细胆管淤胆及胆栓形成。

4 戊型肝炎的诊断和临床分型

4.1 戊型肝炎的诊断 戊型肝炎潜伏期 2~9 周,平均约 40 d^[15]。应根据流行病学史、临床症状和体征及实验室检查结果,并结合患者具体情况及动态变化进行综合分析,做出诊断。

4.1.1 流行病学史 若患者有接触戊型肝炎患者,食用烹煮不当的猪肉脏,饮用或频繁接触未经适当处理的沟河水,密切接触生猪,在外不洁饮食,近期输血或频繁透析治疗等明确的危险因素,则有助于戊型肝炎的诊断。但由于我国为戊型肝炎高流行区,HEV 感染在全国各地均较常见,即使没有上述这些危险因素,也不能排除戊型肝炎。

4.1.2 临床症状和体征 近期内出现的、持续几天以上但无其他原因可解释的症状,如乏力、纳差(食欲不振)、恶心、呕吐、上腹不适、肝区疼痛、腹胀、腹泻等。部分患者可有肝脏轻度肿大、触痛和叩击痛,尿色逐渐加深。体检可见肝脏肿大并有压痛、肝区叩击痛、巩膜黄染等。一般比甲型肝炎病程更长,病情更重。

4.1.3 实验室检查

4.1.3.1 肝功能指标 短期内突然出现 ALT 和 AST 升高。

ALT 的升高较慢性肝炎更为明显,通常不低于 2.5 倍的正常值上限^[16-17]。与甲型肝炎相比,戊型肝炎患者的血清胆红素往往更高,凝血时间往往更长^[18]。

4.1.3.2 病原学指标 HEV 急性感染的诊断指标包括:抗-HEV IgM 阳性;抗-HEV IgG 阳转或含量有 4 倍及以上升高;血清和(或)粪便 HEV RNA 阳性。一般情况下这 3 项指标的任何一项阳性都可作为 HEV 急性感染的临床诊断依据,如同时有 2 项指标阳性则可确诊。

(1)抗-HEV IgM 阳性 戊型肝炎临床症状出现时绝大部分已可检出 IgM 抗体,并且在 3 个月内快速消退,但少数患者在 6 个月后仍可检出较低水平的 IgM 抗体^[19-21]。因此,当抗-HEV IgM 水平较低时(检测值低于试剂盒临界值的 2 倍),还应结合抗-HEV IgG 水平及其动态变化、HEV RNA 检测结果、患者自身所处的免疫功能状态等进行综合判断。

(2)抗-HEV IgG 阳转或含量有 4 倍及以上升高 这一指标需定量检测双份血清,不利于早期诊断。由于 HEV 感染的潜伏期相对较长,在患者就诊时 IgG 抗体常已阳转并达到较高水平,限制了这一指标的诊断实用性。

(3)血清和(或)粪便 HEV RNA 阳性 HEV RNA 的检出是 HEV 现症感染的直接证据。但考虑到目前 HEV RNA 的检测主要采用 RT-PCR 的方法,易因操作不当或环境条件不佳而造成假阳性。因此在 HEV RNA 阳性时,还需结合血清抗-HEV IgM、抗-HEV IgG 水平或动态变化等进行综合判断。在戊型肝炎临床症状开始的 1~2 周内,70%~80% 患者的粪便、血清中可检出 HEV RNA,随后阳性率显著下降。由于 HEV 感染的潜伏期相对较长,20%~30% 的患者在发病时体内 HEV 已基本被清除,因此 HEV RNA 阴性并不能排除 HEV 急性感染。

在一般临床实践和研究中,抗-HEV IgG 的检测结果因试剂和方法的不同会有较大差异^[22],而且单份血清 IgG 检测阳性难以区分急性感染和既往感染,因此除非能比较双份血清的动态变化,一般不宜作为 HEV 急性感染的诊断依据。国内外依赖于构象性抗原研制的抗-HEV IgM 检测试剂已较成熟^[23-28],抗-HEV IgM 已成为临床上最主要的 HEV 急性感染诊断指标,IgM 抗体阳性且 IgG 抗体阳性一般即可诊断;若 IgM 抗体阴性而患者处于发病早期则需进行动态观察;在个别情况下 IgM 抗体阳性但 IgG 抗体阴性,也需进行动态观察^[1]。

4.2 戊型肝炎的临床分型 感染 HEV 后,可表现为临床型和亚临床型。临床型可表现为急性黄疸型肝炎、急性无黄疸型肝炎、淤胆型肝炎和肝衰竭,基本上均表现为急性自限性,一般不会发展成慢性肝炎。最近国外有报道发现肝脏移植患者感染 HEV 后部分可转为慢性,长期免疫抑制治疗的患者感染 HEV 后也可以呈现病程迁延或反复发作的倾向,并可能在较长时间携带病毒^[29-31]。

戊型肝炎的临床经过与甲型肝炎相似,但肝衰竭的发生率较高,病死率为 1%~4%,孕妇感染后的病死率可高达 20%^[10]。

4.2.1 急性黄疸型肝炎 符合戊型肝炎的临床表现、生化改变及病原学指标,且患者在病程中出现尿黄和(或)皮肤巩膜黄染,血清总胆红素水平超过正常值上限的 2 倍。

4.2.2 急性无黄疸型肝炎 符合戊型肝炎的临床表现、生化改变及病原学指标,但患者在病程中未出现黄疸,血清总胆红素水平未超过正常值上限的 2 倍。

4.2.3 淤胆型肝炎 表现为较长期(3 周以上)肝内阻塞性黄疸如皮肤瘙痒、粪便颜色变浅、肝脏肿大和梗阻性黄疸(化验结果以直接胆红素升高为主,血清碱性磷酸酶、5'-核苷酸酶和 γ -谷氨酰转氨酶增高,三酰甘油和胆固醇增高)。肝脏影像学检查肝内外胆管无扩张。

4.2.4 肝衰竭

4.2.4.1 急性肝衰竭 起病 14 d 内出现极度乏力,消化道症状明显,黄疸急剧加深(每日上升幅度 $>17.1 \mu\text{mol/L}$),肝浊音界进行性缩小,迅速出现 II 度以上(按 IV 度划分)肝性脑病,PTA $\leq 40\%$ 并排除其他原因者。

4.2.4.2 亚急性肝衰竭 起病 15 d~26 周内出现极度乏力,消化道症状明显,血清总胆红素高于正常值上限的 10 倍以上,PTA $\leq 40\%$,中晚期患者常出现腹水和(或)肝性脑病。

4.2.5 亚临床型感染 与其他嗜肝病毒一样,HEV 感染后可能不发病,而仅仅引发一个特异性免疫过程。

4.2.6 几种特殊类型的戊型肝炎

4.2.6.1 妊娠合并戊型肝炎 孕妇感染 HEV 后,病情较为严重,尤其是妊娠中晚期孕妇感染 HEV,病死率可高达 20%。孕妇感染 HEV 后易发展成肝衰竭,也易致早产、死胎、产后大出血,加重病情。

4.2.6.2 老年戊型肝炎 临床症状重,持续时间长,淤胆型肝炎及肝衰竭的发生率较青壮年明显增高,且黄疸深,皮肤瘙痒多见,容易出现合并症和并发症,治疗效果差。

4.2.6.3 重叠感染的戊型肝炎 在我国,多见于慢性乙型肝炎患者重叠感染 HEV,也可见慢性丙型肝炎患者重叠感染 HEV。重叠感染后,可使原来肝脏病变加重,肝衰竭的发生率及病死率均明显增高^[32-35]。

4.2.6.4 慢性肝病合并戊型肝炎 酒精性肝硬化、药物性肝炎及其他原因不明慢性肝病合并戊型肝炎,可使原来肝脏病变加重,肝衰竭的发生率及病死率均较未合并戊型肝炎的慢性肝病高^[32,36]。

5 戊型肝炎的治疗原则

戊型肝炎尚无特异的治疗药物及方法,治疗原则是根据患者的病情轻重、临床类型、合并症及组织学损害区别对待。

5.1 一般处理 戊型肝炎急性期患者应卧床休息,进食高蛋白、低脂肪、高维生素类食物,摄取碳水化合物要适量,不可过多,以避免发生脂肪肝。患者不宜饮用含有乙醇的饮料。

5.2 普通型肝炎的治疗 戊型肝炎为自限性疾病,一般无需抗病毒治疗,可酌情应用一些保肝药物,但应避免滥用。患者有明显食欲不振、频繁呕吐并有黄疸时,可静脉滴注

10% ~20% 葡萄糖液及维生素 C 等。急性黄疸型肝炎在祖国医学中多属阳黄,其中热重者可用茵陈蒿汤、栀子柏皮汤加减;湿重者可用茵陈胃苓汤加减。

5.3 肝衰竭的治疗 采用综合性治疗,同时加强护理,密切观察病情变化。应加强支持疗法,维持水和电解质及能量平衡,补给白蛋白和(或)其他血制品,使用抑制炎症坏死及促肝细胞再生的药物。改善肝脏微循环,降低内毒素血症,预防和治理各种并发症(如肝性脑病、大出血、肾功能不全、继发感染、脑水肿、电解质紊乱、腹水及低血糖等)。合并肝衰竭患者应在早期采用人工肝支持系统治疗,晚期肝衰竭患者可在人工肝支持系统治疗基础上行肝移植手术。具体参照中华医学会感染病学分会和肝病学会制定的《肝衰竭诊疗指南》^[37]。

5.4 淤胆型肝炎的治疗 可根据情况应用肾上腺皮质激素、苯巴比妥、腺苷蛋氨酸等药物,严重淤胆经常规治疗无效者可考虑行人工肝支持系统治疗^[38]。

5.5 特殊情况下戊型肝炎的处理 妊娠特别是晚期妊娠合并戊型肝炎、老年戊型肝炎、慢性肝病合并戊型肝炎、乙型肝炎或丙型肝炎重叠感染 HEV 者,有较高的肝衰竭发生率和病死率,在临床治疗中应对这类患者高度重视,监测、护理和治疗措施应强于普通戊型肝炎患者。若病情出现恶化,应及时按肝衰竭处理。妊娠特别是晚期妊娠合并戊型肝炎患者消化道症状重,产后大出血多见,必要时中止妊娠。国外已有器官移植患者感染 HEV 后出现慢性化的个别报道^[29],对这类患者是否需要抗病毒治疗和抗病毒治疗能否改善患者预后目前尚缺乏循证医学依据。

6 戊型肝炎的预防

预防本病的重点是切断粪-口传播途径。因此要加强水源和粪便管理,改善供水条件,搞好环境卫生和个人卫生。对于戊型肝炎患者应适当隔离。饲养场、屠宰场要加强猪粪等排泄物的处理,防止其污染水源及周围环境。加工猪肉食品时要做到生熟厨具分开使用,避免加工好的猪肉受到污染。

目前尚无戊型肝炎疫苗供人群使用。但已有 2 种戊型肝炎候选疫苗完成二期临床试验,初步结果显示有良好的安全性和保护效果,其中 1 种已完成三期临床试验^[16,39]。

参 考 文 献

[1] Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, et al. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8 (11) :698-709.

[2] Zhuang H. Studies on etiology and vaccines of hepatitis E. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2004, 12(1) :5-6. (in Chinese) 庄辉. 重视戊型肝炎研究. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12(1) : 5-6.

[3] Chinese Society of Infectious Diseases and Parasitology and Chinese Society of Hepatology of Chinese Medical Association. The programme of prevention and cure for viral hepatitis. *Zhonghua*

Chuanranbing Zazhi, 2001, 19(1) : 56-62. (in Chinese) 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. *中华传染病杂志*, 2001, 19(1) :56-62.

[4] Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol*, 2003, 13(3) :145-154.

[5] Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, et al. Inactivation of infectious hepatitis E virus present in commercial pig livers sold in local grocery stores in the United States. *Int J Food Microbiol*, 2008, 123(1-2) :32-37.

[6] Emerson SU AD, Arankalle A, Meng X-J, et al. Hepevirus// Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, et al. *Virus taxonomy: VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. London: Elsevier Academic Press, 2005: 853-857.

[7] Lu L, Li CH, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol*, 2006, 16(1) :5-36.

[8] Lewis HC, Boisson S, Ijaz S, et al. Hepatitis E in England and Wales. *Emerg Infect Dis*, 2008, 14(1) :165-167.

[9] Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol*, 2009, 44 (1) :74-77.

[10] Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol*, 2008, 48(3) :494-503.

[11] Masuda J, Yano K, Tamada Y, et al. Acute hepatitis E of a man who consumed wild boar meat prior to the onset of illness in Nagasaki, Japan. *Hepatol Res*, 2005, 31(3) :178-183.

[12] Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion*, 2008, 48(7) :1368-1375.

[13] Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med*, 2006, 16(2) :79-83.

[14] Zheng Y, Ge S, Zhang J, et al. Swine as a principal reservoir of hepatitis E virus that infects humans in eastern China. *J Infect Dis*, 2006, 193(12) :1643-1649.

[15] Aggarwal R, Krawczynski K. Hepatitis E: an overview and recent advances in clinical and laboratory research. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15(1) :9-20.

[16] Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*, 2007, 356(9) : 895-903.

[17] Worm HC, van der Poel WH, Brandstätter G. Hepatitis E: an overview. *Microbes Infect*, 2002, 4(6) :657-666.

[18] Chau TN, Lai ST, Tse C, et al. Epidemiology and clinical features of sporadic hepatitis E as compared with hepatitis A. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(2) :292-296.

[19] Bendall R, Ellis V, Ijaz S, et al. Serological response to hepatitis E virus genotype 3 infection: IgG quantitation, avidity, and IgM response. *J Med Virol*, 2008, 80(1) :95-101.

[20] Zhang JZ, Im SW, Lau SH, et al. Occurrence of hepatitis E virus IgM, low avidity IgG serum antibodies, and viremia in sporadic cases of non-A, -B, and -C acute hepatitis. *J Med Virol*, 2002, 66(1) :40-48.

- [21] Zhang J, Ge SX, Huang GY, et al. Evaluation of antibody-based and nucleic acid-based assays for diagnosis of hepatitis E virus infection in a rhesus monkey model. *J Med Virol*, 2003, 71(4): 518-526.
- [22] Mast EE, Alter MJ, Holland PV, et al. Evaluation of assays for antibody to hepatitis E virus by a serum panel. Hepatitis E Virus Antibody Serum Panel Evaluation Group. *Hepatology*, 1998, 27(3):857-861.
- [23] Chen HY, Lu Y, Howard T, et al. Comparison of a new immunochromatographic test to enzyme-linked immunosorbent assay for rapid detection of immunoglobulin m antibodies to hepatitis e virus in human sera. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2005, 12(5):593-598.
- [24] Yu C, Engle RE, Bryan JP, et al. Detection of immunoglobulin M antibodies to hepatitis E virus by class capture enzyme immunoassay. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003, 10(4):579-586.
- [25] Ge SX, Zhang J, Peng G, et al. Development and evaluation of ELISAs for anti-hepatitis E virus IgM and IgG detection based on polymerized recombinant antigen. *Bingdu Xuebao*, 2003, 19(1): 74-82. (in Chinese)
葛胜祥, 张军, 彭耿, 等. 基于多聚化重组抗原的检测戊型肝炎病毒 IgM 与 IgG 抗体的 ELISA 的建立及初步评估. *病毒学报*, 2003, 19(1):74-82.
- [26] Liu LJ, Hu YY, Zheng L, et al. Evaluation of clinical diagnosis reliability of two ELISA kits for detecting IgM-class antibody against hepatitis E virus. *Jianyan Yixue*, 2007, 22(5):554-557. (in Chinese)
柳丽娟, 胡盈莹, 郑玲, 等. 戊型肝炎 IgM 抗体诊断试剂的临床应用评价. *检验医学*, 2007, 22(5):554-557.
- [27] Zheng L, Liu LJ, Hu YY, et al. IgM to recombinant antigen E2 of HEV envelope protein is a sensitive and specific serological marker in diagnosis of acute hepatitis E. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2005, 13(8):590-593. (in Chinese)
郑玲, 柳丽娟, 胡盈莹, 等. 抗戊型肝炎病毒 E2 IgM 诊断急性戊型肝炎的敏感性和特异性. *中华肝脏病杂志*, 2005, 13(8):590-593.
- [28] Zheng YJ, Jiang QW, Zhang J, et al. Evaluation of the reliability of three different hepatitis E diagnosis reagents on the clinical acute hepatitis E. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2004, 12(1): 16-17. (in Chinese)
郑英杰, 姜庆五, 张军, 等. 三种戊型肝炎诊断试剂可靠性的研究. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12(1):16-17.
- [29] Aggarwal R. Hepatitis E: does it cause chronic hepatitis? *Hepatology*, 2008, 48(4):1328-1330.
- [30] Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 2008, 14(4):547-553.
- [31] Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*, 2008, 358(8):811-817.
- [32] Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol*, 2007, 46(3):387-394.
- [33] Zhang GS, Feng FM, Li YL, et al. A study of chronic hepatitis B infection superinfected with hepatitis E infection. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2006, 14(12):906-908. (in Chinese)
张国顺, 冯福民, 李玉林, 等. 慢性乙型肝炎重叠戊型肝炎病毒感染的研究. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(12):906-908.
- [34] Zhang ZH, Fan HM. Clinical study on characteristics of chronic hepatitis B patients superinfected with hepatitis E Virus. *Zhonghua Quanke Yixue*, 2008, 6(9):906-907. (in Chinese)
张宗华, 范红梅. 慢性乙型肝炎重叠戊型肝炎病毒感染的临床研究. *中华全科医学*, 2008, 6(9):906-907.
- [35] Shang QH, Yu JG, Xiao DM, et al. The effects of hepatitis E virus superinfection on patients with chronic hepatitis B: a clinicopathological study. *Zhonghua Neike Zazhi*, 2002, 41(10):656-659. (in Chinese)
商庆华, 于建国, 肖德明, 等. 慢性乙型肝炎患者重叠戊型肝炎病毒感染的临床与病理学研究. *中华内科杂志*, 2002, 41(10):656-659.
- [36] Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, et al. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet*, 2007, 369(9569): 1260.
- [37] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Diseases and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Diagnostic and treatment guidelines for liver failure. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2006, 14(9): 643-647. (in Chinese)
中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组、中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14(9):643-647.
- [38] Guideline of indication, criterion and technology for the application of artificial liver. *Zhonghua Chuanranbing Zazhi*, 2002, 20(4): 254-258. (in Chinese)
人工肝支持系统治疗指征、标准及技术指南. *中华传染病杂志*, 2002, 20(4):254-258.
- [39] Zhang J, Liu CB, Li RC, et al. Randomized-controlled phase II clinical trial of a bacterially expressed recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine*, 2009, 27(12):1869-1874.

(收稿日期:2009-09-17)

(本文编辑:金建华)