

· 论著 ·

# 新生儿感染肝炎相关病毒后对其肝脏损伤的影响

卢山<sup>1,\*</sup> 闫凤林<sup>2</sup>

1.信阳市中医院儿科(河南 信阳 464194)

2.信阳市中心医院新生儿科(河南 信阳 464000)

**【摘要】目的** 研究新生儿感染肝炎相关病毒后对其肝脏损伤的影响。**方法** 选取信阳市平桥区中医院儿科2017年6月至2020年6月期间收治的100例新生儿肝炎患儿,根据有无肝炎相关病毒感染分为感染组(n=64)和无感染组(n=36),并选取同期100例新生儿为健康对照组;检测肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、直接胆红素(DBIL)、总胆红素(TBIL)、总胆汁酸(TBA)、碱性磷酸酶(ALP)],并采用ROC曲线评估其对病毒感染的预测价值。**结果** 感染组ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、ALP高于无感染组与健康对照组( $t_{\text{感染组vs无感染组}}=13.347、11.705、12.054、11.467、10.695、10.374$ ,  $P_{\text{感染组vs无感染组}}$ 均为0.000;  $t_{\text{感染组vs健康对照组}}=43.244、43.285、50.261、51.120、52.086、45.734$ ,  $P_{\text{感染组vs健康对照组}}$ 均为0.000)。无感染组ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、ALP高于健康对照组( $t_{\text{无感染组vs健康对照组}}=36.319、37.451、47.961、49.212、50.637、41.664$ ,  $P_{\text{无感染组vs健康对照组}}$ 均为0.000)。单一病毒感染患儿ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、ALP低于复合病毒感染( $t_{\text{单一病毒感染vs复合病毒感染}}=3.977、2.885、2.713、2.979、2.911、3.002$ ,  $P_{\text{单一病毒感染vs复合病毒感染}}=0.000、0.005、0.008、0.004、0.004、0.003$ )。ROC显示,ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、ALP对病毒感染具有预测价值( $P<0.05$ )。**结论** 肝炎相关病毒感染可加重新生儿肝炎患儿肝损伤,临床诊治中应重视复合病毒感染,避免肝功能损害加剧。

【关键词】 新生儿肝炎; 肝炎相关病毒; 巨细胞病毒; 肝功能

【中图分类号】 R575.1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.08.023

## Effect of Hepatitis Associated Virus Infection on Liver Injury in Neonates

LU Shan<sup>1,\*</sup>, YAN Feng-Lin<sup>2</sup>.

1.Department of Pediatric, Pingqiao District Traditional Chinese Medicine Hospital, Xinyang 464194, Henan Province, China

2.Department of Neonatology, Xinyang Central Hospital, Xinyang 464000, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To study the effect of hepatitis associated virus infection on liver injury in neonates. **Methods** A total of 100 neonates with hepatitis were selected, and divided into infection group (n=64) and non-infection group (n=36) according to the presence or absence of hepatitis-related virus infection. 100 healthy neonates were selected as the healthy control group at the same time. The liver function indicators [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), direct bilirubin (DBIL), total bilirubin (TBIL), total bile acid (TBA), alkaline phosphatase ((ALP)] were detected, and their predictive value for viral infection was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of ALT, AST, DBIL, TBIL, TBA and ALP in the infection group were significantly higher than those in the non-infection group and the healthy control group ( $t_{\text{infection group vs non-infection group}}=13.347, 11.705, 12.054, 11.467, 10.695, 10.374$ ,  $P_{\text{infection group vs non-infection group}}=0.000$ ,  $t_{\text{infection group vs healthy control group}}=43.244, 43.285, 50.261, 51.120, 52.086, 45.734$ ,  $P_{\text{infection group vs health control group}}=0.000$ ). The levels of ALT, AST, DBIL, TBIL, TBA and ALP in the non-infection group were significantly higher than those in the healthy control group ( $t_{\text{non-infection group vs healthy control group}}=36.319, 37.451, 47.961, 49.212, 50.637, 41.664$ ,  $P_{\text{non-infection group vs healthy control group}}=0.000$ ). The levels of ALT, AST, DBIL, TBIL, TBA and ALP in children with single virus infection were significantly lower than those in children with complex virus infection ( $t_{\text{single virus infection vs complex virus infection}}=3.977, 2.885, 2.713, 2.979, 2.911, 3.002$ ,  $P_{\text{single virus infection vs complex virus infection}}=0.000, 0.005, 0.008, 0.004, 0.004, 0.003$ ). ROC curve analysis showed that ALT, AST, DBIL, TBIL, TBA and ALP all could be used to predict virus infection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Hepatitis associated virus infection can aggravate liver injury in neonates with hepatitis. Attention should be paid to compound virus infection in clinical diagnosis and treatment, so as to avoid the aggravation of liver function damage in neonates.

**Keywords:** Neonatal Hepatitis; Hepatitis Associated Virus; Cytomegalovirus; Liver Function

新生儿肝炎指多种原因引起的新生儿肝脏病变,临床表现为黄疸、肝脾肿大、胆红素增高等,可侵犯全身各系统器官,引发严重后遗症,甚至导致新生儿死亡,对新生儿生命健康造成严重威胁<sup>[1-2]</sup>。肝炎相关病毒感染是新生儿肝炎主要致病因素,常见病毒包括巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、EB病毒、单纯疱疹病毒、丙型肝炎病毒、甲型肝炎病毒等类型<sup>[3-4]</sup>。不同肝炎相关病毒感染对新生儿肝功能可能造成不同程度损伤,目前针对新生儿感染肝炎相关病毒后对其肝脏损伤的影响研究较少,因此,本文选取信阳市平桥区中医院儿科2017年6月至2020年6月期间100例新生肝炎患儿为研究对象,探

讨新生儿感染肝炎相关病毒后对其肝脏损伤的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取信阳市平桥区中医院儿科2017年6月至2020年6月期间100例例新生儿肝炎患儿为研究对象。

纳入标准:参考《实用新生儿学》相关诊断标准<sup>[5]</sup>:肝大、质地异常,大便色黄,血清丙氨酸氨基转移酶升高;经医院伦理会通过,患儿家长对本次研究知情同意并签署知情同意书。排除标准:合并有严重心、肺、肾等器官疾病;先天性遗传疾病。根据有无肝炎相关病毒感染分为感染组(n=64)和无感染组

【第一作者】卢山,男,副主任医师,主要研究方向:小儿内科。E-mail: lushan13782903026@163.com

【通讯作者】卢山

(n=36), 并选取同期于我院出生的100例健康新生儿为健康对照组; 感染组: 男42例, 女22例, 胎龄31~41(36.28±4.66)周; 月龄1~3(1.80±0.12)个月; 出生体质量2.1~4.4 (3.31±0.62)kg; 分娩方式: 自然分娩45例, 剖宫产例19例。无感染组: 男26例, 女10例, 胎龄31~41(36.77±4.71)周; 月龄1~3(1.73±0.10)个月; 出生体质量2.1~4.5(3.43±0.65)kg; 分娩方式: 自然分娩28例, 剖宫产例8例。对照组: 男性61例, 女39例, 胎龄33~41(37.43±3.50)周; 月龄1~3(1.85±0.14)个月; 出生体质量2.0~4.5(3.22±0.59)kg; 分娩方式: 自然分娩62例, 剖宫产例38例。三组性别、胎龄、出生体质量、分娩方式等基线资料比较无统计学意义(P>0.05), 具有可比性。

**1.2 方法** 确诊后次日清晨采集新生儿肝炎患儿空腹静脉血4mL, 加入抗凝剂, 充分混匀后置入离心机, 3000转/min离心10min, 将分离血清置于-80℃冰箱保存。

**1.2.1 病毒核酸检测** 采用荧光定量PCR法检测血清巨细胞病毒与EV病毒, 试剂盒由深圳市匹基生物工程公司提供, 取1 mL血液标本加入1mL生理盐水, 混匀后沿试管壁缓慢加入装有500μL淋巴细胞分离液的试管, 16097×g离心5min, 弃去上清, 加入50μL细胞裂解液, 100℃水浴10min, 16097×g离心5min, 保留上清。取出PCR反应液, 加入处理后样品, PCR反应条件: 95℃预变性5min, 95℃变性40 s, 55℃退火30s, 72℃延伸1min, 共35个循环, 72℃延伸5min。绘制标准曲线, 换算巨细胞病毒与EB病毒拷贝值, 以拷贝值≥500拷贝/mL定义为阳性。

**1.2.2 病毒ELISA检测** 采用酶联免疫吸附试验检测血清甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、单纯疱疹病毒, 试剂盒由杭州艾康生物技术公司提供, 具体操作步骤参考试剂盒说明

书, 阈值=0.1+阴性对照吸光度平均值, 以样品吸光度>阈值为阳性。根据有无肝炎相关病毒感染将新生儿肝炎患儿分为感染组与未感染组。

**1.2.3 生化检测** 采用全自动生化分析仪(美国贝克曼公司AU5800)检测所有受检新生儿血清ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、ALP等肝功能指标。

**1.3 统计学方法** 选用统计学软件SPSS 19.0对研究数据进行分析和处理, 计数资料采取率以(%)表示, 计量资料( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、ALP比较采用t值检验, 绘制ROC曲线, 分析ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、ALP对病毒感染的预测价值以P<0.05为有显著性差异和统计学意义。

## 2 结果

**2.1 感染组、无感染组、健康对照组肝功能比较** 感染组ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、ALP显著高于无感染组与健康对照组(P<0.001)。无感染组ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、ALP显著高于健康对照组(P<0.001), 见表1。

**2.2 单一病毒感染与复合病毒感染患儿肝功能比较** 单一病毒感染患儿ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、ALP显著低于复合病毒感染患儿(P<0.05), 见表2。

**2.3 不同类型单一病毒感染患儿肝功能比较** 巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、其他病毒不同类型病毒感染患者ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、ALP比较差异无统计学意义(P>0.05), 见表3。

**2.4 肝功能指标预测病毒感染的ROC曲线分析** ROC曲线分析显示, ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、ALP预测病毒感染的曲线面积下均>0.6(P<0.05), 见表4。

**表1 感染组、无感染组、健康对照组肝功能比较**

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	DBIL(μmol/L)	TBIL(μmol/L)	TBA(μmol/L)	ALP(U/L)
感染组	64	156.57±28.26 <sup>ab</sup>	142.74±25.70 <sup>ab</sup>	67.63±12.19 <sup>ab</sup>	185.02±33.37 <sup>ab</sup>	84.41±15.21 <sup>ab</sup>	522.78±94.12 <sup>ab</sup>
无感染组	36	106.39±19.24 <sup>b</sup>	102.33±18.37 <sup>b</sup>	47.93±8.62 <sup>b</sup>	133.51±24.06 <sup>b</sup>	62.36±11.28 <sup>b</sup>	390.12±70.25 <sup>b</sup>
健康对照组	100	32.38±5.71	29.68±5.30	6.14±1.13	14.29±2.58	5.03±0.94	87.45±15.82
t感染组vs无感染组, P感染组vs无感染组	-	13.347,0.000	11.705,0.000	12.054,0.000	11.467,0.000	10.695,0.000	10.374, 0.000
t感染组vs健康对照组, P感染组vs健康对照组	-	43.244,0.000	43.285,0.000	50.261,0.000	51.120,0.000	52.086,0.000	45.734,0.000
t无感染组vs健康对照组, P无感染组vs健康对照组	-	36.319,0.000	37.451,0.000	47.961,0.000	49.212,0.000	50.637,0.000	41.664,0.000

注: <sup>a</sup>与无感染组比较, P<0.05; <sup>b</sup>与健康对照组比较, P<0.05

**表2 单一病毒感染与复合病毒感染患儿肝功能比较**

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	DBIL(μmol/L)	TBIL(μmol/L)	TBA(μmol/L)	ALP(U/L)
单一病毒感染	84	141.52±25.43 <sup>a</sup>	132.69±23.77 <sup>a</sup>	63.08±11.38 <sup>a</sup>	171.57±30.85 <sup>a</sup>	78.43±14.16 <sup>a</sup>	483.39±78.94a
复合病毒感染	16	166.82±30.06	149.71±26.95	70.73±12.80	194.39±34.96	88.65±15.94	543.25±97.74
t单一病毒感染vs复合病毒感染	-	3.977 2.885	2.713 2.979	2.911 3.002			
P单一病毒感染vs复合病毒感染	-	0.000 0.005	0.008 0.004	0.004 0.003			

注: <sup>a</sup>与复合病毒感染比较, P<0.05

**表3 不同类型单一病毒感染患儿肝功能比较**

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	DBIL(μmol/L)	TBIL(μmol/L)	TBA(μmol/L)	ALP(U/L)
巨细胞病毒	38	134.60±24.25	127.52±22.96	60.37±10.88	163.74±29.51	75.22±13.64	418.43±75.40
乙型肝炎病毒	25	145.71±27.39	135.91±24.78	64.86±11.72	177.03±31.94	80.75±14.53	452.11±81.46
其他病毒	21	142.56±25.85	130.38±23.49	63.14±11.33	173.25±31.17	78.21±14.07	439.32±79.28
t巨细胞病毒vs乙型肝炎病毒, P巨细胞病毒vs乙型肝炎病毒	-	1.961,0.053	1.597,0.114	1.805,0.075	1.964, 0.053	1.780, 0.079	1.951,0.054
t巨细胞病毒vs其他病毒, P巨细胞病毒vs其他病毒	-	1.275,0.206	0.493,0.625	0.992,0.322	1.254,0.213	0.862,0.392	1.085,0.283
t乙型肝炎病毒vs其他病毒, P乙型肝炎病毒vs其他病毒	-	0.423,0.673	0.821,0.414	0.539,0.594	0.433,0.668	0.638,0.525	0.574,0.569

表4 肝功能指标预测病毒感染的ROC曲线分析

组别	曲线下面积	最大约登指数	最佳阈值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	准确性(%)
ALT	0.790	0.760	137.92	90.1	85.9	91.6	83.6	88.5
AST	0.758	0.737	128.04	91.7	82.0	89.5	85.3	88.0
DBIL	0.772	0.779	60.65	93.4	84.5	91.1	88.2	90.1
TBIL	0.704	0.666	164.39	83.5	83.1	89.4	74.7	83.3
TBA	0.639	0.647	75.84	82.4	82.3	88.5	71.3	81.7
ALP	0.611	0.635	470.51	87.5	76.0	84.8	80.0	83.0

### 3 讨论

近年来新生儿肝炎病毒检测受到越来越多的研究与重视,以病毒学视角分析新生儿肝炎发生机制,可以更加深入了解新生儿肝炎病理特点,为新生儿肝炎治疗寻找新的方法。随着实验室检查条件改善,检测技术提高,巨细胞病毒感染已取代乙型肝炎病毒成为新生儿肝炎主要病毒感染类型<sup>[6-8]</sup>。巨细胞病毒是一种疱疹病毒组DNA病毒,以其感染细胞肿大及巨大核内包涵体而得名,可侵入人体在纤维细胞中增殖,干扰宿主免疫应答,导致机体无法顺利清除巨细胞病毒。巨细胞病毒作为一种潜伏性病毒,可长期甚至终身潜伏于患者体内,在免疫抑制或炎症刺激下可能激活引发肝脏、中枢神经、泌尿生殖等器官组织感染。本研究纳入的100例新生儿肝炎患儿中一共检出38例巨细胞病毒单一感染及16例巨细胞病毒复合感染患儿,在新生儿肝炎相关病毒感染中居首位。巨细胞病毒感染在我国广泛流行,孕妇感染巨细胞病毒后,受性激素与内分泌影响激活巨细胞病毒,经由胎盘传播给胎儿,导致先天性感染。另外孕妇在分娩过程中也可由血液、分泌物等造成围产期新生儿感染。

乙型肝炎病毒感染曾是我国新生儿肝炎相关病毒感染最常见类型,受检查技术进步、公共医疗卫生条件改善、乙型肝炎疫苗推广等因素影响,近年来乙型肝炎病毒感染患儿在新生儿肝炎相关病毒感染中比例已明显下降<sup>[9-10]</sup>。本研究中乙型肝炎病毒感染率仅次于巨细胞病毒感染,在新生儿肝炎相关病毒感染中居第二位。乙型肝炎病毒属于嗜肝DNA病毒,进入肝细胞后转化为超螺旋的共价、闭合、环状DNA分子,长期潜伏于细胞核内,目前乙型肝炎病毒只能控制无法彻底清除。目前乙型肝炎疫苗是阻断乙肝病毒母婴传播的有效方法,通过加强产妇产前检查,提高家属医疗保健意识,可在一定程度上预防与控制乙肝病毒感染。近年来我国推广的乙肝免疫球蛋白作为一种被动免疫制剂,对阻断乙肝病毒垂直传播与降低乙型肝炎病毒感染的新生儿肝炎也有重要价值。EB病毒是一种疱疹样病毒,形态与单纯疱疹样病毒相似,1964年由Epstein与Barr发现并命名,可通过唾液、血液等传播造成全身感染<sup>[11-12]</sup>。绝大部分成人均有EB病毒抗体,EB病毒感染在幼儿阶段较为常见,多呈无症状感染,部分患儿可能出现发热、颈淋巴结肿大、肝脏肿大、脾脏肿大等症状。新生儿感染巨细胞病毒、乙型肝炎病毒、EB病毒等肝炎相关病毒后易侵及肝脏,造成肝功能损伤。本研究发现,新生儿感染肝炎相关病毒后肝功能指标显著高于正常参考范围,表明肝炎相关病毒感染患者存在不同程度肝脏损伤。本研究比较感染肝炎相关病毒与未感染肝炎相关病毒的新生儿肝炎患者肝功能指标,发现感染组ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、

ALP高于无感染组,提示肝炎相关病毒可直接作用于肝脏内肝细胞、血管内皮细胞、胆管上皮细胞等多种细胞,加之病毒感染带来的免疫病理变化,可能造成更严重肝脏损伤。且ROC曲线分析显示,ALT、AST、DBIL、TBIL、TBA、ALP预测病毒感染的曲线下面积均>0.6,提示肝功能指标对病毒感染具有一定预测价值。值得注意的是,相关研究显示病毒感染可使宿主产生免疫抑制,对其他条件致病性感染更加易感<sup>[13-15]</sup>。因此本研究认为,在临床诊治中应重视复合病毒感染患儿,尽早进行干预,避免造成更大损害。本研究比较不同类型单一病毒感染患儿肝功能,未发现明显差异,可能与纳入样本量较小等因素相关,下一步将扩大样本量进一步研究肝炎相关病毒感染类型与肝脏损伤间关系。

综上所述,巨细胞病毒与乙型肝炎病毒是新生儿肝炎重要病因,在临床诊治中可优先检测巨细胞病毒与乙型肝炎病毒,以提高检测效率。肝炎相关病毒感染患儿肝功能损伤存在一定联系,病毒合并感染可能加重肝脏损伤。

### 参考文献

- [1] 刘备, 马国. 新生儿黄疸的治疗药物研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(16): 1515-1519.
- [2] 舒忠. 重度黄疸新生儿259例接种第二针乙型肝炎疫苗时机分析[J]. 中国基层医药, 2017, 24(6): 940-941.
- [3] 李颖, 丁国伟, 黑发欣, 等. 病毒性肝炎相关肝硬化危险因素病例对照研究[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(5): 421-424.
- [4] 李扬, 耿爱生, 汪心海, 等. 中国病毒性肝炎流行状况GIS空间分析[J]. 中国卫生统计, 2016, 33(2): 235-238.
- [5] 邵肖梅, 叶鸿翔, 丘小汕. 实用新生儿学(第4版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 267-271.
- [6] 曾庆贺, 董加秀, 孟艳, 等. 人巨细胞病毒感染的流行病学研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(12): 1131-1133.
- [7] 徐利萍, 邵启民, 王香英, 徐彦韬. 婴儿人巨细胞病毒感染中巨细胞病毒DNA的诊断应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(3): 696-698.
- [8] 左江成, 曾一芹, 向希映, 等. 哺乳期婴儿巨细胞病毒感染现状与传播途径分析[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(1): 140-143.
- [9] 赵志强. 不同分娩方式对乙肝病毒母婴垂直传播的影响[J]. 医学临床研究, 2016, 33(7): 1353-1355.
- [10] 陈海霞, 王铁兵, 唐曙明. 乙肝母婴阻断中婴幼儿隐匿性HBV感染研究[J]. 广东医学, 2015, 36(11): 1670-1672.
- [11] 唐云章, 张银美. 儿童EB病毒感染相关重症疾病的临床分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(3): 387-389.
- [12] 任伟, 龙晓玲, 刘玉玲, 等. 中山市儿童EB病毒感染情况分析[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(2): 164-166.
- [13] 黄思敏, 蔡卫平, 胡凤玉, 等. 人类免疫缺陷病毒/乙型肝炎病毒合并感染的流行病学及临床特征研究[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(7): 391-395.
- [14] 张茹慧, 游晶, 杨微波, 等. HIV/AIDS合并HBV/HCV感染病毒载量水平及与T淋巴细胞相关性的探讨[J]. 重庆医学, 2016, 45(7): 912-914.
- [15] 夏向群, 蒋素文, 胡爱荣, 等. 乙型肝炎相关慢性肝衰竭早期及远期预后的影响因素比较分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2016, 30(3): 293-297.

(收稿日期: 2021-10-03)