



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.015

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.03.015

· 论著 ·

慢性乙型病毒性肝炎肝硬化合并非酒精性脂肪性肝病的临床探讨

于蕊 孙倩 师强伟 王春峰 姚建宁 张连峰

【摘要】 目的 探讨慢性乙型病毒性肝炎(简称慢乙肝)肝硬化合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者的临床特点。**方法** 纳入经肝脏穿刺组织病理学检查诊断为慢乙肝肝硬化患者 222 例,调查其 NAFLD 患病率,根据是否合并 NAFLD 将 222 例患者分为 NAFLD 组和非 NAFLD 组,比较两组患者的临床特点、生化指标及病毒学指标。采用 logistic 回归分析探讨慢乙肝肝硬化患者发生 NAFLD 的危险因素。**结果** 222 例慢乙肝肝硬化患者中,NAFLD 患病率为 8.56% (19/222)。与非 NAFLD 组比较,NAFLD 组患者年龄更大,甘油三酯(TG)和 AST 水平更高($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,年龄增加($OR = 1.087, 95\% CI 1.025 \sim 1.152$)、AST 水平升高($OR = 1.003, 95\% CI 1.002 \sim 1.004$)及 TG 水平升高($OR = 1.971, 95\% CI 1.759 \sim 2.230$)是慢乙肝肝硬化患者发生 NAFLD 的独立危险因素,而 HBV DNA、乙肝表面抗原(HBsAg)及乙肝 e 抗原(HBeAg)状态与其无相关性($P > 0.05$)。**结论** 慢乙肝肝硬化患者的 NAFLD 患病率较低,高龄、高血脂、转氨酶水平较高患者需警惕 NAFLD 的发生,尽早采取干预措施。

【关键词】 肝硬化; 乙型; 脂肪肝, 非酒精性; 危险因素

【中图分类号】 R575.2 **【文献标识码】** A

慢性乙型病毒性肝炎(简称慢乙肝)是世界性的公共卫生问题,约有 3.5 亿人口受其困扰,其中亚太地区发病率较高。CHB 也是我国肝细胞肝癌和终末期肝病的主要原因^[1]。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是欧美等西方国家最常见的慢性肝脏疾病,近年来其发病率在我国也呈上升趋势^[2-3]。随着人们生活方式改变和肥胖人群数量增加,合并 NAFLD 的 CHB 患者也越来越多。在全球范围内,CHB 患者和乙型肝炎病毒(HBV)慢性感染患者中的 NAFLD 患病率约为 12.1%~76.0%^[4],因 NAFLD 的诊断标准及地域、人种不同,其患病率差异也较大。有研究发现,HBV 慢性感染者中 NAFLD 的发病率较非 HBV 感染人群低,且乙肝表面抗原(HBsAg)阳性率与 NAFLD 呈负相关^[5-6]。目前关于慢乙肝肝硬化患者脂肪肝发病率的研究有待进一步深入,我们对本院经肝脏组织病理学检查诊断的慢乙肝肝硬化患者 NAFLD 的发病率及临床特点进行回顾性分析,现报道如下。

对象与方法

1. 对象:收集 2005 年 1 月~2017 年 12 月在我院住院的慢性 HBV 感染且经肝脏组织穿刺病理活检确诊为肝硬化的患者 226 例,排除显著饮酒 2 例,合并丙型肝炎病毒(HCV)感染 1 例,合并丁型肝炎 1 例,最终共纳入慢乙肝患者 222 例。其中男 180 例,女 42 例,年龄 18~64 岁,平均年龄(33.6 ± 9.2)岁。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)乙肝表面抗原(HBsAg)阳性时间 ≥ 6 个月,肝脏穿刺肝纤维化评分 ≥ 4 (Scheuer 评分系统)。排除标准:(1)合并甲、丙、丁、戊型肝炎病毒和人类免疫缺陷病毒感染;(2)诊断为肝细胞肝癌或者其他恶性肿瘤;(3)合并自身免疫性肝病、酒精性肝病、药物性肝损伤、肝豆状核变性 & 血色病;(4)显著饮酒。本研究经我院伦理委员会审批通过。

2. 方法

(1)肝脏穿刺检查:在超声定位引导下,由经验丰富的临床医师行肝脏组织穿刺检查,采用 Bard 16G 一次性活组织检查针快速穿刺,获取长度为 1.0~2.0 cm 的肝脏组织,包含 6 个以上汇管区。标本采用 10% 甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,制片,常规 Masson、苏木素-伊红(HE)及网状纤维染色,并由本院专业病理科

基金项目:河南省自然科学基金资助项目(202300410408)

作者单位:450001 郑州,郑州大学第一附属医院消化内科(于蕊、孙倩、王春峰、姚建宁、张连峰),心内科(师强伟)

通讯作者:师强伟, E-mail: shiqiangwei2007@126.com

医师阅片评估脂肪变程度、炎症和纤维化分期及分级,肝硬化诊断符合 Scheuer 评分系统肝纤维化评分 ≥ 4 ^[7],NAFLD 诊断符合《非酒精脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)》的病理诊断标准^[8]。

(2)生化指标检测:使用全自动生物化学检测仪测定患者的血常规、ALT、AST、白蛋白(Alb)、总胆红素(TBil)、肌酐(Cr)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

(3)病毒学指标检测:HBV DNA 和 HBV 血清学指标分别采用实时荧光定量聚合酶链反应仪及其配套试剂(广东达安)和 Roche Elecsys 方法检测。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 logistic 回归分析探讨慢乙肝肝硬化患者发生 NAFLD 的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. NAFLD 组和非 NAFLD 组患者临床资料比较:222 例慢乙肝肝硬化患者中,合并 NAFLD 者 19 例(8.56%)。根据是否合并 NAFLD 将 222 例患者分为 NAFLD 组 19 例和非 NAFLD 组 203 例。与非 NAFLD 组患者比较,NAFLD 患者的年龄更大,TG 和 AST 水平更高($P < 0.05$),而两组患者血常规及病毒学指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 慢乙肝肝硬化患者发生 NAFLD 的危险因素分析:Logistic 单因素回归分析结果显示,年龄、AST 水平和 TG 水平是乙肝肝硬化患者发生 NAFLD 的影响因素

($P < 0.05$),而 HBV DNA、HBsAg 及乙肝 e 抗原(HBeAg)状态与其无相关性($P > 0.05$),见表 2。二元 logistic 回归分析结果显示,年龄增加($OR = 1.087, 95\% CI 1.025 \sim 1.152$)、AST 水平升高($OR = 1.003, 95\% CI 1.002 \sim 1.004$)及 TG 水平升高($OR = 1.971, 95\% CI 1.759 \sim 2.230$)是慢乙肝肝硬化患者发生 NAFLD 的独立危险因素。

表 2 慢乙肝肝硬化患者发生 NAFLD 的 logistic 单因素回归分析

因素	OR(95% CI)	P 值
年龄	1.086(1.027 ~ 1.149)	0.004
男性	1.176(0.248 ~ 5.581)	0.838
ALT	1.002(0.999 ~ 1.004)	0.129
AST	1.003(1.001 ~ 1.004)	0.036
TBil	0.997(0.982 ~ 1.013)	0.719
Alb	0.928(0.831 ~ 1.036)	0.181
TG	1.972(1.761 ~ 2.233)	0.030
PLT 计数	0.995(0.983 ~ 1.007)	0.431
IgHBV DNA	0.926(0.626 ~ 1.368)	0.699
IgHBsAg	0.824(0.489 ~ 1.389)	0.467
HBeAg 阳性	0.672(0.210 ~ 2.156)	0.504

讨 论

本研究结果显示,慢乙肝肝硬化患者的 NAFLD 患病率为 8.56%,logistic 回归分析结果显示,高龄、AST 水平及 TG 水平升高是慢乙肝肝硬化患者发生 NAFLD 的危险因素。

据文献报道,在全球范围内,慢性 HBV 感染者中合并 NAFLD 的发生率为 12.1% ~ 76.1%^[4]。一项 Meta 分析结果显示,慢性 HBV 感染者中 NAFLD 的发生率为 29.6%^[9],均高于本研究中慢乙肝肝硬化患者 NAFLD 的发生率(8.56%)。肝脏作为脂质代谢的重要器官,在脂类的合成、分解和运输中均具有重要作

表 1 NAFLD 组和非 NAFLD 组患者临床资料比较 $M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	ALT(IU/ml)	AST(IU/ml)	TBil($\mu\text{mol/L}$)
NAFLD 组	19	14/5	41(32,43)	114(61,314)	85(47,169)	18.6(12.8,25.6)
非 NAFLD 组	203	166/37	32(26,38)	109(81,259)	78(52,96)	16.9(11.4,32.4)
P 值		0.673	0.003	0.064	<0.001	0.714

组别	例数	Alb(g/L)	Cr($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)	TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	WBC 计数($\times 10^9/L$)
NAFLD 组	19	38.5(35.4,41.7)	74.50 \pm 18.36	1.66 \pm 1.19	4.46(2.34,5.62)	2.93(1.44,4.02)	5.22(4.35,6.29)
非 NAFLD 组	203	39.4(36.3,41.9)	75.60 \pm 14.96	1.02 \pm 0.97	4.33(1.78,5.23)	2.69(1.24,3.72)	5.96(4.94,7.14)
P 值		0.181	0.827	0.036	0.793	0.682	0.274

组别	例数	Hb(g/L)	PLT 计数($\times 10^{12}/L, \bar{x} \pm s$)	IgHBV DNA(IU/ml)	IgHBsAg(IU/ml)	HBeAg 阳性[例,(%)]
NAFLD 组	19	142(132,149)	148.50 \pm 42.21	6.02(4.81,6.96)	3.43(3.05,3.97)	9(47.37)
非 NAFLD 组	203	147(133,160)	160.05 \pm 49.28	6.34(5.09,7.07)	3.12(2.80,3.81)	119(58.62)
P 值		0.726	0.432	0.700	0.467	0.554

用,有研究结果显示肝硬化患者血脂水平较低^[10-11],而多项研究发现,高 TG 水平是 NAFLD 发生的危险因素^[12-14],这可能是本研究中 NAFLD 患病率较低的原因。

本研究发现,年龄增加、AST 及 TG 水平升高是慢乙型肝炎肝硬化患者发生 NAFLD 的危险因素,与既往研究结果一致^[15]。老龄人群中 NAFLD 的患病率较高,推测可能与衰老相关的肝脏储备能力减弱、肝脏代谢酶活性下降、易受到多重打击而使得肝细胞脂肪变性有关^[16];此外,随着年龄增长,胰岛素抵抗的发生率增加,导致脂肪分解和游离脂肪酸产生增多,大量游离脂肪酸可被肝脏摄取导致肝脏内脂质沉积。本研究结果显示,合并 NAFLD 患者的 AST 水平明显高于不合并 NAFLD 患者;而两组患者 ALT 水平比较差异无统计学意义,与既往报道慢乙肝接受口服抗病毒药物人群的研究结果一致^[17];这在一定程度上提示,合并 NAFLD 的肝硬化患者转氨酶水平更高,反映出更严重的肝脏炎症程度,有加速肝纤维化进展及肝细胞肝癌发生的潜在风险^[18]。TG 由肝脏合成,再以极低密度脂蛋白的形式转运出肝脏,当摄入及合成脂类过多、肝脏转出能力下降而导致 TG 水平升高时,肝细胞内就会出现大量的脂滴堆积,从而形成肝细胞脂肪病变^[19]。目前,通过改善饮食、运动生活方式及减轻体重仍是预防和治疗 NAFLD 的首选方法^[20]。

目前诊断 NAFLD 及肝硬化的方法较多,但均存在一定缺陷:超声作为最常见的方法,受操作者及机器影响较大;Fibroscan 的诊断效力受皮肤肝包膜距离影响;多种无创指标联合诊断 NAFLD 及肝硬化均具有局限性^[12]。本研究采用作为诊断金标准的肝脏活组织检查方法评估肝硬化及 NAFLD,进一步增加了研究结果的可靠性。但本研究为回顾性研究,且合并 NAFLD 的肝硬化患者例数较少,在一定程度上影响了数据分析的效力;此外,本研究未收集与 NAFLD 相关的重要指标如 BMI、血压、腹围等,因而需要更多大样本的前瞻性研究进一步探索和证实。

乙型肝炎肝硬化是慢性 HBV 感染的一个特殊阶段,由代偿期肝硬化进展为失代偿期的年发生率为 3%~5%,而其肝细胞癌的年发生率为 3%~6%^[21],因此需要密切监测和关注。本研究中乙型肝炎肝硬化患者合并 NAFLD 的发生率虽然低于既往文献报道的慢性 HBV 感染者 NAFLD 的发生率,但因慢性 HBV 感染合并 NAFLD 可对肝脏造成双重打击,加速肝纤维化进展及肝细胞肝癌的发生风险,因此临床工作中如遇到高龄合并高血脂、转氨酶水平较高的患者需警惕 NAFLD 的发生,尽早采取干预措施。

参 考 文 献

- [1] Treppe C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection [J]. *Lancet*, 2014, 384(9959):2053-2063.
- [2] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China [J]. *Hepatology*, 2014, 60(6):2099-2108.
- [3] 徐锦秀, 张军霞. 高尿酸血症在非酒精性脂肪性肝病中的作用机制和研究进展 [J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(10):718-720.
- [4] 杨蕊旭, 范建高. 慢性乙型肝炎合并脂肪肝临床研究进展 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(1):73-76.
- [5] Wong VW, Wong GL, Chu WC, et al. Hepatitis B virus infection and fatty liver in the general population [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(3):533-540.
- [6] Cheng YL, Wang YJ, Kao WY, et al. Inverse association between hepatitis B virus infection and fatty liver disease: a large-scale study in populations seeking for check-up [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e72049.
- [7] Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment [J]. *J Hepatol*, 1991, 13(3):372-374.
- [8] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3):163-166.
- [9] Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in hepatitis B virus infected patients: meta-analysis of risk factors and comparison with hepatitis C infected patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(9):1361-1367.
- [10] Arain SQ, Talpur FN, Channa NA, et al. Serum lipid profile as a marker of liver impairment in hepatitis B Cirrhosis patients [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):51.
- [11] Privitera G, Spadaro L, Marchisello S, et al. Abnormalities of Lipoprotein Levels in Liver Cirrhosis: Clinical Relevance [J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(1):16-26.
- [12] European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6):1388-1402.
- [13] Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients [J]. *Dig Dis Sci*, 2000, 45(10):1929-1934.
- [14] Wu KT, Kuo PL, Su SB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(2):420-425.
- [15] Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(6):1305-1311.
- [16] Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? [J]. *Exp Gerontol*, 2005, 40(8-9):650-659.
- [17] Jacobson IM, Washington MK, Buti M, et al. Factors Associated With Persistent Increase in Level of Alanine Aminotransferase in Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Oral Antiviral Therapy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(7):1087-1094.
- [18] Charatcharoenwitthaya P, Pongpaibul A, Kaosombatwattana U, et al. The prevalence of steatohepatitis in chronic hepatitis B patients and its impact on disease severity and treatment response [J]. *Liver Int*, 2017, 37(4):542-551.
- [19] 匡爱霞, 王忠莉, 苟棋玲. 非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展 [J]. *临床内科杂志*, 2018, 35(4):284-285.
- [20] Wang XJ, Malhi H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(9):ITC65-ITC80.
- [21] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12):888-905.

(收稿日期:2020-03-23)

(本文编辑:张一冰)