

· 临床论著 ·

不同糖代谢状态的慢性乙型肝炎患者肝脏炎症及纤维化的差异分析

兰丽娟 张碧英 刘大凤 张霞 李静 刘亚玲 王永 包蕾 欣怡 胡芯华

【摘要】 目的 探讨不同糖代谢状态的慢性乙型肝炎(CHB)患者肝脏炎症及纤维化的差异。

方法 分析110例CHB患者糖耐量正常、糖耐量异常及糖尿病三种糖代谢状态组肝脏炎症及纤维化的差异。结果 碱性磷酸酶、谷氨酰转肽酶及存在脂肪肝的比例均随着糖代谢状态恶化而显著增加,组间比较差异具有统计学意义(P 均 < 0.05)。肝脏弹性值亦随着糖代谢状态恶化而显著增加,组间比较具有统计学意义($F = 4.663, P = 0.033$)。总胆红素亦随着糖代谢状态恶化而有所增加,但组间比较差异无统计学意义($F = 3.384, P = 0.069$)。丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶在不同糖代谢状态组间比较差异无统计学意义($F = 0.464, 0.465, P = 0.497, 0.497$)。糖耐量异常组与糖尿病组肝脏炎症及纤维化各指标比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。结论 慢性乙型肝炎患者糖代谢异常对肝脏炎症和纤维化均有影响。

【关键词】 肝炎, 乙型, 慢性; 糖代谢状态; 炎症; 肝纤维化

Analysis on the liver inflammation and fibrosis variance in different glucose metabolism condition patients with chronic hepatitis B Lan Lijuan, Zhang Biying, Liu Dafeng, Zhang Xia, Li Jing, Liu Yaling, Wang Yong, Bao Lei, Xin Yi, Hu Xinhua. Internal Medicine Department of The Public and Health

Clinic Centre of Chengdu, Chengdu 610061, China

Corresponding author: Liu Dafeng, Email: ldf312@126.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the variance of liver inflammation and fibrosis in different glucose metabolism condition patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** The variance of liver inflammation and fibrosis in normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance and diabetes mellitus groups in chronic hepatitis B (CHB) were analyzed by the prospective cross-section research. **Results** The alkaline phosphatase, glutamyl transpeptidase and fatty liver proportion were to worsen significantly along with the glucose metabolism condition degenerating, with significant differences (P all < 0.05). Liver stiffness measurement was also worsen significantly along with the glucose metabolism condition degenerating, with significant differences ($F = 4.663, P = 0.033$). Total bilirubin tended to increase along with the glucose metabolism condition degenerating, but with no significant difference ($F = 3.384, P = 0.069$). Alanine aminotransferase and glutamic-oxaloacetic aminotransferase were not significantly different between three glucose metabolism condition groups ($F = 0.464, 0.465; P = 0.497, 0.497$). There wasn't statistic significant difference of liver inflammation and fibrosis between impaired glucose tolerance group and diabetes mellitus group (P all > 0.05). **Conclusions** Abnormal glucose metabolism in patients with chronic hepatitis B could influence both liver inflammation and fibrosis.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Different glucose metabolism condition; Inflammation; Liver fibrosis

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性流行,据世界卫生组织报道,全球每年约有100万人死于HBV感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌。我国属HBV感染的中-高流行区,

一般人群的HBV感染率约为7.18%,我国现有9 300万HBV感染者,每年因乙型肝炎相关死亡病例高达数十万。慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)糖脂代谢异常和脂肪肝等代谢异常常见^[1-2]。糖耐量正常、糖耐量异常及糖尿病3种糖代谢状态肝脏炎症及纤维化有无差异目前尚不清楚。为此,本研究分析了入组课题“慢性乙型肝炎患者胰岛素

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2015.03.006

基金项目:四川省卫生厅课题(No. 070385)

作者单位:610061 成都市,成都市公共卫生临床医疗中心内科

通讯作者:刘大凤, Email: ldf312@126.com

抵抗与肝脏炎症及纤维化关系研究”的110例患者糖耐量正常、糖耐量异常及糖尿病3种糖代谢状态肝脏炎症及纤维化的差异,报道如下。

资料与方法

一、病例资料

110例CHB患者均为2012年1月1日~2013年6月30日在本院传染门诊就诊的患者,其中男性90例,女性20例,年龄19~76岁,平均 (43.86 ± 14.38) 岁。

1. 诊断标准:病毒性肝炎诊断及分型标准、CHB诊断及分型标准参见文献^[4]。糖耐量异常、糖尿病、高血压病及高脂血症的诊断标准分别参见文献^[5-7]。

2. 纳入标准:①CHB及乙型肝炎后肝硬化患者;②住院及门诊患者;③行无创肝脏超声弹性测定者。

3. 排除标准:①非CHB患者;②未行无创肝脏超声弹性测定者;③除乙型肝炎外尚合并其他肝炎病毒感染;④肝细胞癌患者;⑤近6个月内有以下情况之一者:肝功能丙氨酸氨基转移酶(ALT) ≥ 5 正常值上限(upper line normol, ULN);天门冬氨酸氨基转移酶(AST) ≥ 5 ULN;总胆红素(TBil) ≥ 2 ULN;凝血酶原活动度(PT%) $\leq 60\%$ 者;⑥未测定空腹血糖及空腹胰岛素者。

二、测量及检查方法

1. 简易体脂参数^[8]:受试者清晨空腹,排空大小便,脱鞋,免冠且仅穿内衣测身高(height, H)、体重(body weight, BW),每次测量时定人、定器械、定时、定条件,连续测量3次,取3次的均值作为测量值。测量误差:H < 0.5 cm, BW < 0.5 kg。计算体重指数(body mass index, BMI): BMI = 实测体重(kg) \div 身高²(m²)。

2. 代谢指标检查:受试者过夜空腹至少12 h,于次日上午8:00抽空腹静脉血测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、空腹C肽(fasting C peptide, FCP)、糖化血红蛋白A1c(glycosylated hemoglobin, HbA1c)。计算胰岛素抵抗指数[hemeostasis model assement of insulin resistance, HOMA-IR = (FPG \times FINS) / 22.5]、胰岛 β 细胞功能[hemeostasis model assement of β cells, HOMA- β = 20 \times FINS / (FPG - 3.5)]。血糖测定用葡萄糖氧化酶法,采用BIO-RAD公司半自动Dias STAT

Model 550分析仪测定,药盒购自浙江东欧生物制品公司;胰岛素及C-肽测定用电化学法发光免疫法测定,采用ROCHE公司全自动Elecsys 2010分析仪测定;HbA1c用高压液相层析法测定,采用TOSOH公司全自动糖化血红蛋白(G7)分析仪,药盒购自美国BIO-RAD公司。甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和尿酸(uric acid, UA)水平用全自动生化分析仪酶法进行测定,药盒购自浙江东欧生物制品公司。

3. 其他实验室指标检查:清晨8:00抽受试者空腹静脉血测定肝功能(ALT、AST、ALP、GGT和TB)、血常规、凝血全套、甲胎蛋白、HBV标志物和HBV定量测定。肝功能采用全自动生化分析仪酶法进行测定。血常规采用全自动血液细胞分析仪酶法进行测定。凝血全套采用血凝分析仪酶法进行测定。甲胎蛋白、肝炎标志物采用化学发光分析仪化学发光法进行测定。HBV DNA采用荧光定量PCR法进行测定。

4. Fibroscan弹性值^[9]:固定经过培训并有丰富经验的专业技师测量。被检测者空腹、左侧卧位,取右侧第8肋腋中线上2 cm处为测量点,要求测处肝脏的厚度不少于6 cm,且无大的血管结构。探头下2.5~6.5 cm是实际被测部位。每个被测者,应成功捕获其10次回波,取中位数代表肝脏的LSM,并要求四分位间距小于中位数的1/3。成功率(成功捕获回波次数/总发射次数) $\geq 60\%$ 。波速经运算转换为弹性值(liver stiffness measurement, LSM),结果用千帕(kPa)表示。分级: $< F2$ 级, LSM < 7.2 KPa; F2级, LSM 7.2~9.6 KPa; F2F3级, LSM 9.7~12.5 KPa; $\geq F3$ 级, LSM 12.6~17.4 kPa; $\geq F4$ 级, LSM > 17.4 KPa。

以上所有指标均由指定并经培训的专人记录,由研究人员对记录进行检查、核定,以确保记录的真实、准确。

三、统计学处理

使用SPSS 13.0软件对资料进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对不服从正态分布者,先将其进行自然对数(LN)转换使之服从正态分布后再进行统计分析,统计分析结果再进行en(EXP)转换。多组间的比较采用One-Way ANOVA方差分析,若差异具有显著性,两组间再采用SNK分析;两组间比较用 t 检验。计数资料用率或百分比表示,

组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般情况及各项指标

110例CHB患者均为2012年1月1日~2013年6月30日于本院传染门诊就诊,其中男性90例,女性20例,年龄19~76岁,平均 (43.86 ± 14.38) 岁;HBV平均携带年限为6.50年,平均肝炎病程为4.37年;HBeAg阳性40例,HBeAg阴性70例;HBV DNA $< 10^3$ IU/ml者51例,HBV DNA $10^3 \sim 10^5$ IU/ml者24例,HBV DNA $> 10^5$ IU/ml者35例。慢性分度示慢性轻度33例,慢性中度28例,慢性重度10例,LC患者39例,其中乙型肝炎肝硬化与酒精性肝硬化同时存在者3例。糖耐量正常71例,糖耐量异常9例,糖尿病30例。110例病例肝脏炎症及糖代谢参数见表1。

二、不同糖代谢状态组间肝脏炎症及纤维化的差异

按糖代谢状态分为糖耐量正常(71例)、糖耐量异常(9例)及糖尿病(30例),比较3种糖代谢状态组肝脏炎症及纤维化的差异,结果显示,ALP、谷氨酰转氨酶及存在脂肪肝的比例均随着糖代谢状态恶化而显著增加,LSM亦随着糖代谢状态恶化而显著增加,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);TBil亦随着糖代谢状态恶化而有所增加,但组间差异尚无统计学意义($P > 0.05$);ALT、AST在不同糖代谢状态组间比较无显著统计学意义($P > 0.05$)。IGT组与DM组肝脏炎症及纤维化各指标比较无显著统计学意义($P > 0.05$),见表2。

讨 论

本研究发现,LSM随着糖代谢状态恶化而明显增加,组间比较差异具有统计学意义,但糖耐量异常组与糖尿病组间LSM比较差异无统计学意义;ALP、GGT及有脂肪肝的比例亦随着糖代谢状态恶化而显著增加,组间比较差异具有统计学意义,但糖耐量异常组与糖尿病组间ALP、GGT及有脂肪肝的比例比较差异无统计学意义;TB亦随着糖代谢状态恶化而有增加的趋势,但组间比较尚无统计学意义;ALT、AST在不同糖代谢状态组间比较差异无统计学意义,表明慢性乙型肝炎患者糖代谢异常会加重肝脏的炎症、促进肝脏脂肪化和纤维化。此研究结论与国外研究有所不同,国外研究报道糖尿病可影响LSM^[10],但未分析不同糖代谢状态是否对LSM有影响。国内张鹏飞等^[11]报道CHB合并脂肪变患者的影响因素有尿酸、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯、体质量指数和低密度脂蛋白水平升高是男性CHB患者合并肝脂肪变的危险因素,但未分析脂肪变与肝脏炎症及纤维化的关系,亦未分析糖代谢状态对肝脏炎症和纤维化的影响。阎道博等^[12]报道血脂紊乱、肥胖等代谢综合征是慢性乙型肝炎患者肝细胞脂肪变性的主要原因,年龄、炎症水平、e抗原阴性状态和饮酒均是慢性乙型肝炎患者肝组织纤维化进展相关的独立危险因素,但随着纤维化程度的加重,肝细胞脂肪变程度反而减轻。与本课题组之前的研究相似,以往研究发现慢性乙型肝炎患者HOMA-IR与LSM呈正相关关系,多无逐步回归分析发现HOMA-IR是LSM的独立影响因素,LSM随着糖代谢状态的恶化而升高^[13-15]。

表1 110例CHB患者病毒学及代谢指标

项目	例数	项目水平 ($\bar{x} \pm s$)	范围
^a ALT	110	57.00 \pm 2.00	5 ~ 185
^a AST	110	49.91 \pm 1.68	17 ~ 185
^a ALP	110	95.08 \pm 1.48	31 ~ 383
^a GGT	110	54.71 \pm 2.52	10 ~ 939
FPG	110	6.13 \pm 2.19	4.04 ~ 19.01
FINS	110	4.64 \pm 2.55	0.27 ~ 15.42
HbA1c	29	7.50 \pm 1.94	5.0 ~ 13.7
^a FCP	110	1.36 \pm 0.99	0.005 ~ 4.057
^a HOMA-IR	110	1.31 \pm 0.94	0.048 ~ 5.52
^a HOMA- β	110	36.96 \pm 2.30	1.209 ~ 293.71

注:^a表示原始数据不服从正态分布,经自然对数(LN)转换后再进行统计分析,自然对数结果进行eⁿ(EXP)转换

表2 有胰岛素抵抗与无胰岛素抵抗者的肝脏炎症、纤维化及脂肪肝指标的比较

项目	NGT组	IGT组	DM组	统计量	P
脂肪肝(无/有)	65/6	6/3	23/7	$\chi^2 = 6.482$	0.039
^a ALT	58.25 \pm 2.02	67.67 \pm 1.89	51.78 \pm 2.01	$F = 0.464$	0.497
^a AST	48.60 \pm 1.63	52.30 \pm 1.59	52.39 \pm 1.83	$F = 0.465$	0.497
^a ALP	86.54 \pm 1.42	123.18 \pm 1.41	110.17 \pm 1.52	$F = 10.171$	0.002
^a GGT	43.55 \pm 2.35	93.05 \pm 2.58	80.26 \pm 2.51	$F = 11.331$	0.001
^a TBil	16.37 \pm 1.59	20.66 \pm 1.51	19.29 \pm 1.46	$F = 3.384$	0.069
^a LSM (kPa)	9.71 \pm 2.11	13.81 \pm 2.55	13.58 \pm 2.02	$F = 4.663$	0.033

注:^aIGT组与DM组肝脏炎症及纤维化各指标比较, $P > 0.05$

文献报道显示, HBeAg 阴性的 CHB 患者脂肪化组有显著增加的体重指数、空腹血糖、空腹胰岛素、甘油三酯、总胆固醇、谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶、血清球蛋白和胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR); 空腹胰岛素明显相关于 HBeAg 阴性的 CHB 患者肝脏脂肪化程度; 甘油三酯、谷氨酰转肽酶、血清球蛋白和空腹胰岛素与 HBeAg 阴性的 CHB 患者肝脏炎症程度相关; 体重指数和总胆固醇与 HBeAg 阴性的 CHB 患者肝纤维化程度相关。表明肥胖、糖脂代谢异常是这类患者肝脏脂肪化的危险因素, 胰岛素抵抗在脂肪化过程中起了重要的作用, 而脂肪化本身可导致肝脏炎症程度的加重和促进纤维化的进程^[16]。

综上所述, 慢性乙型肝炎患者糖代谢异常对肝脏炎症和纤维化均有影响, 此影响可能是通过肝脂肪化来实现的。

参考文献

- 1 Romero-Gomez M. Insulin resistance and hepatitis C[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(44): 7075-7080.
- 2 Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Manesis EK, et al. Metabolic syndrome is associated with severe fibrosis in chronic viral hepatitis and non-alcoholic steatohepatitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(1): 80-89.
- 3 刘大风, 曾义岚, 林军, 等. 慢性乙型肝炎患者代谢异常的表现形式分析[J]. 成都医学院学报, 2014, 9(4): 712-716.
- 4 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(2010年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.
- 5 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): S1-S37.
- 6 刘力生主编. 中国高血压防治指南(2010年版)[R]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- 7 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419.
- 8 刘大风, 余婷婷, 宋彬, 等. 应用简易体脂参数估测男性2型糖尿病患者腹腔内及腹壁皮下脂肪面积[J]. 四川大学学报(医学版), 2006, 37(6): 943-946.
- 9 Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C[J]. Gastroenterology, 2005, 128(2): 343-350.
- 10 Foucher I, Castera L, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2006, 18(4): 411-412.
- 11 张鹏飞, 阿丽亚·热哈提, 范晓棠, 等. 男性慢性乙型肝炎患者肝细胞脂肪变危险因素分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(2): 145-148.
- 12 阎道博, 哈利达·夏尔甫哈孜, 冯涓, 等. 酒精及代谢性因素对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(8): 694-699.
- 13 杨德华, 曾义岚, 刘大风, 等. 慢性乙型肝炎患者Fibroscan弹性值的影响因素分析[C]. 第三届全国病毒性肝炎慢性化重症化基础与临床研究进展学术会议论文汇编. 2013: 160-166.
- 14 刘大风, 曾义岚, 杨德华, 等. 慢性乙肝患者Fibroscan弹性值与胰岛素抵抗的相关性分析[C]. 第三届全国病毒性肝炎慢性化重症化基础与临床研究进展学术会议论文汇编. 2013: 166-172.
- 15 张鸿, 刘大风, 曾义岚, 等. 慢性乙肝Fibroscan弹性值与代谢参数的相关性分析[J]. 成都医学院学报, 2013, 8(1): 35-38.
- 16 Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients[J]. J Hepatol, 2007, 46(4): 628-634.

(收稿日期: 2014-09-27)

(本文编辑: 孙荣华)

兰丽娟, 张碧英, 刘大风, 等. 不同糖代谢状态的慢性乙型肝炎患者肝脏炎症及纤维化的差异分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(3): 322-325.