

· 临床论著 ·

慢性乙型肝炎伴发代谢综合征影响因素分析

柴艳云 张锦前 凌伟 李贲 王琦 张维燕 范小玲 成军

【摘要】 目的 探讨慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者伴发代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的影响因素。**方法** 选取我院2005年1月至2007年12月住院的未接受过抗病毒治疗的CHB患者89例,根据患者是否伴有MS分为两组:MS组(30例)和非MS组(59例)。比较两组间的年龄、性别、BMI等一般情况;肝脏酶学指标(ALT、AST、ALP、LDH、GGT);FPG、FINS、HOMA-IR、HOMA- β 等糖代谢相关指标;TG、CHO、Apo A1、Apo B、FFA等脂代谢相关指标;HBV基因型、病毒载量等病毒相关指标;存在肝脏脂肪变性比例及严重程度。**结果** MS组LDH、GGT、FPG、FINS、HOMA-IR、HOMA- β , TG、Apo B水平,以及肝脏存在脂变的比例及严重程度明显高于非MS组($P < 0.05$)。75名男性患者中有28名伴有MS,14名女性患者中有2名伴有MS($P > 0.05$)。两组人群ALT、AST、ALP、CHE、CHO、ApoA1、FFA、病毒载量、HBV基因型无统计学差异($P > 0.05$)。MS组肝脏脂变程度较非MS组更为严重($P < 0.001$)。**结论** CHB患者伴发的MS与胰岛素抵抗及糖、脂代谢因素密切相关(尤与糖代谢相关性更为显著),与病毒本身无明确相关性,CHB患者所存在的肝脏脂肪变及MS之间密切相关,很可能是CHB患者伴发MS的一个重要组分。

【关键词】 慢性乙型肝炎;代谢综合征;因素

Viral and host factors of metabolic syndrome in chronic hepatitis B CHAI Yan-yun, ZHANG Jin-qian, LING Wei, LI Ben, WANG Qi, ZHANG Wei-yan, FAN Xiao-ling, CHENG Jun. Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100011, China.

Corresponding author: CHENG Jun, Email: cj@genetherapy.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the viral and host factors of metabolic syndrome in chronic hepatitis B. **Methods** Eighty-nine patients from Beijing Ditan Hospital in 2005 to 2007 and with untreated chronic hepatitis B were studied. The patients were divided into two groups depending on the diagnose of metabolic syndrome, group with MS (30 patients) and group without MS (59 patients). The groups were compared in terms of age, gender, BMI, liver enzymes (ALT, AST, ALP, LDH,

基金项目:国家自然科学基金项目(30600524)

作者单位:100015 北京市·首都医科大学北京地坛医院传染病研究所(柴艳云、张锦前、凌伟、李贲、王琦、张维燕、范小玲、成军);山西医科大学(柴艳云)

通讯作者:成军, Email: cj@genetherapy.com.cn

GGT), FPG, FINS, HOMA-IR, HOMA- β , triglyceride, cholesterol, Apo A1, ApoB, FFA, HBV genotype, viral load and hepatosteatosis. **Results** Between the group with MS and without MS, the mean age, BMI and gender were not statistically significant difference ($P > 0.05$). In the group of chronic hepatitis B with MS, the LDH, GGT, FPG, FINS, HOMA-IR, HOMA- β , TG, ApoB level, the degree of hepatosteatosis, the positivity of HBeAg were significantly higher than those in the group without MS ($P < 0.05$). No significant difference was found in the positivity of ALT, AST, ALP, CHE, CHO, apoA1, FFA, viral load, genotype between the two groups. ($P > 0.05$). More over, the degree of hepatosteatosis was statistically different between the two groups ($P < 0.001$). The degree of hepatosteatosis in the group with MS is significantly more severe than that in the group without MS ($P < 0.001$). **Conclusions** Metabolic syndrome in chronic hepatitis B patients is correlative to insulin resistance, glycometabolism and lipid metabolism (the correlation of glycometabolism is more predominant) rather than the effect of viruses.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Metabolic syndrome; Factor

在我国,HBV感染是慢性肝脏疾病最常见的病因之一,与2型糖尿病、脂肪肝等代谢性疾病的发生、发展密切相关。近年来,国内外大量临床研究资料证实,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者2型糖尿病发病率显著高于普通人群,CHB与2型糖尿病的发病存在明显的相关性,是2型糖尿病的危险因素之一^[1]。还有研究资料证实,CHB是肝脏脂肪变性的重要病因,与肝内脂肪沉积的过程呈正相关^[2]。

随着现代生活方式和生活结构的明显变化,人体摄入能量过多,摄入脂肪比例增大,运动量减少,导致肥胖或超重、脂代谢异常、胰岛素抵抗及高血压等的患病率明显增加。这些成为一种因果关系的综合体,称之为代谢综合征(metabolic syndrome, MS)。MS在我国的发病率呈逐年增长的趋势,已经成为威胁人类健康的一种重要疾病。

CHB与代谢性疾病密切相关,本研究选取曾于我院住院的89例CHB患者,比较有无MS两组间相关病例资料,分析研究CHB与MS的关系及其影响因素,进而为相关疾病的预防、诊断及治疗提供一定的思路和研究方向。

资料与方法

一、研究对象

选取2005年1月1日至2007年12月31日曾于北京地坛医院住院,符合CHB诊断、未接受过抗病毒治疗且行肝穿刺检查的89例患者为研究对象,其中男性75例,女性14例,年龄在18~71岁之间,平均年龄为(34.92 ± 10.87)岁。诊断标准:(1)CHB诊断标准采用2000年《病毒性肝炎防治方案》。(2)MS诊断依据2004年《中国糖尿病指南》标准,即符合以下4个组分中的3个或全部者:超

重或肥胖、高血糖、高血压、高血脂。超重或肥胖: 体重指数 $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$; 高血糖: 空腹血糖 $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ (110 mg/dl) 及(或)糖负荷后血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ (140 mg/dl), 及(或)已确诊为糖尿病并治疗者; 高血压: 舒张压/收缩压 $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$, 及(或)已确诊为高血压并治疗者; 血脂紊乱: 空腹 TG $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ (150 mg/dl), 及(或)空腹 HDL-c 男性 $< 0.9 \text{ mmol/L}$ (35 mg/dl), 女性 $< 1.0 \text{ mmol/L}$ (39 mg/dl)。排除标准: 除外酒精性肝病、药物性肝病、遗传代谢性肝脏疾病和自身免疫性肝病、肝硬化、肝癌等其他慢性肝脏疾病。

二、检测方法

1. 血糖、血脂、肝功能等生物化学检测: 应用日立公司 7170 全自动生物化学分析仪器。乙型肝炎病毒标志物用微粒子方法, 试剂由美国雅培公司提供。HBV DNA 用荧光定量 PCR 方法, 深圳匹基公司提供试剂 ($< 5 \times 10^2$ 拷贝/ml 为阴性)

2. 胰岛素抵抗指标的测定: 采集患者清晨空腹(禁食 12 h)静脉血 3 ml, 室温下凝固离心后, 用 HITACHI 7060 型自动生物化学分析仪测定空腹血糖(FPG), 测定方法为氧化酶-过氧化物酶法; 用 γ 射线计数器测定空腹胰岛素(FINS), 测定方法为放射免疫法, 使用北京北方生物技术研究所以胰岛素放射免疫分析药盒, 共 6 组标准品, 测定时高、低质控血清 3 个剂量组各 2 份, 每份血清标本均采用平行样测定。采用稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和 β 细胞功能(HOMA- β)评价研究对象的胰岛素抵抗情况。

三、统计学处理

采用 SPSS10.0 软件统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组之间均数的比较行 t 检验, 计数资料以率(%)表示, 各组之间的比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。对非正态分布数据通过对数变换为近似正态后进行方差分析, 对经变换后各组方差仍不齐的数据, 采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。

结 果

一、一般情况

选取 89 例 CHB 患者(男性 75 例, 女性 14 例), 依据其是否符合 MS 诊断分为 MS 组(30 例)和非 MS 组(59 例), 75 例男性患者中有 28 例伴发 MS, 14 例女性患者中有 2 例伴发 MS, 男性患者和女性患者 MS 患病率无统计学差异($\chi^2 = 2.805, P > 0.05$)。MS 组和非 MS 组患者年龄、体重指数也无统计学差异($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 两组患者一般情况比较

	年龄	体重指数(BMI)	性别(男/女)
MS 组	37.17 \pm 11.98	27.41 \pm 4.18	28/2
非 MS 组	33.78 \pm 10.17	22.20 \pm 2.94	47/12

注: $P < 0.05$ 为有统计学意义

MS 组患者的 LDH、GGT、FPG、FINS、HOMA-IR、HOMA- β 、TG、apoB 的水平明显高于非 MS 组($P < 0.05$), 两组人群的组织生物化学指标 ALT、AST、ALP、CHE、CHO、apoA1、FFA 无统计学差异($P > 0.05$)(表 2)。

表 2 两组患者生物化学指标比较($\bar{x} \pm s$)

	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	LDH(U/L)	GGT(U/L)	CHE(U/L)
MS 组	243.30 \pm 443.44	135.22 \pm 269.90	82.00 \pm 31.00	148.53 \pm 29.83	109.37 \pm 126.67	7796.70 \pm 2496.36
非 MS 组	279.03 \pm 325.84	146.63 \pm 161.29	86.25 \pm 33.83	137.47 \pm 21.56	67.69 \pm 51.64	6607.85 \pm 2014.16
	FPG(mmol/L)	FINS(μ U/ml)	HOMA-IR	HOMA- β		
MS 组	5.46 \pm 2.14	13.67 \pm 2.74	3.34 \pm 1.61	51.84 \pm 18.84		
非 MS 组	4.37 \pm 0.64	7.29 \pm 1.16	1.42 \pm 0.30	30.41 \pm 7.01		
	CHO(mmol/L)	TG(mmol/L)	apoA1(mmol/L)	apoB(mmol/L)	FFA(mmol/L)	
MS 组	4.14 \pm 0.73	3.93 \pm 2.69	1.21 \pm 0.25	0.78 \pm 0.18	1.14 \pm 0.27	
非 MS 组	3.97 \pm 0.87	3.91 \pm 3.03	1.23 \pm 0.27	0.87 \pm 0.25	0.79 \pm 0.19	

注: $P < 0.05$ 有统计学意义

根据肝脏脂肪变性的程度将其分为无脂肪变(0 ~ 4%), 轻度脂肪变(5% ~ 24%), 重度脂肪变($\geq 25\%$)三种。非 MS 组中(59 例)有 48 例无脂肪变, 10 例轻度脂肪变, 1 例重度脂肪变; MS 组中(30 例)7 例无脂肪变, 19 例轻度脂肪变, 4 例重度脂肪变。MS 组和非 MS 组在肝脏脂肪变程度的方面存在明显的统计学差异($P < 0.001$)(表 3)。

在 89 例患者中 HBeAg(+) 55 例, HBeAg(-) 34 例, MS 组(30 例)有 14 例 HBeAg(+), 16 例 HBeAg(-), MS 组和非 MS 组在 HBeAg 的阳性率存在统计学差异($\chi^2 = 4.389, P < 0.05$)。MS 组和非 MS 组在 HBV DNA 病毒载量方面无统计学差异($P > 0.05$)。分析患者的基因型发现, 基因 B 型 34 例, 基因型 B + C 型 2 例, 基因型 C 型 53 例; 而 MS 组(30 例)中基因 B 型 10 例, 基因 B + C 型 1 例, 基因 C 型 19 例, MS 组和非 MS 组在 HBV 基因型方面无统计学差异($P > 0.05$)(表 4)。

表 3 两组患者肝脏脂肪变程度的比较[例(%)]

	无脂肪变(0 ~ 4%)	轻度脂肪(5% ~ 24%)	重度脂肪变($\geq 25\%$)
MS 组	7(23.33)	19(63.33)	4(13.33)
非 MS 组	48(81.36)	10(16.95)	1(1.69)

注: $P < 0.05$ 有统计学意义

表 4 两组患者在病原学方面的比较

	HBeAg(-)/(+)	病毒载量(拷贝/ml)	基因型 B/B + C/C
MS 组	16/14	$5.1 \times 10^6 \pm 1.51 \times 10^7$	10/1/19
非 MS 组	18/41	$5.4 \times 10^7 \pm 3.46 \times 10^8$	24/1/34

注: $P < 0.05$ 认为有统计学意义

讨 论

最近,国外某医学机构研究预测:MS 患者在未来 10 年中,要占人类 35 ~ 70 岁人群的 35%,这些患患者群,每 8 个人就会有一个人死于 MS。MS 患者并发心脑血管疾病的机率是正常人的 7.5 倍,患肿瘤的机率高出正常人群 4.5 倍^[3,4]。据中华医学会糖尿病学会调查显示:目前中国 20 岁以上的人群中,MS 患病率 10% ~ 14%;据我国新近公布的流行病学资料显示:我国 35 ~ 74 岁成年人 MS 患病率为 13.7%,而且 38% 的男性和 33% 的女性至少拥有一种 MS 组分^[5]。显然,MS 在我国已成为一个严重的公共卫生问题。

我国 HBV 慢性感染是最常见的慢性肝脏疾病的病因,研究资料提示其与 2 型糖尿病的发病存在明确相关性,CHB 患者 2 型糖尿病发病率显著高于普通人群,是引发 2 型糖尿病的危险因素之一^[1];另外,也有资料提示 HBV 慢性感染是肝脏脂肪变性的重要病因,与肝内脂肪沉积的过程呈正相关^[2]。人们已经认识到脂肪肝和高血糖都是 MS 的部分表现,HBV 与 MS 密切相关。而胰岛素抵抗、脂肪肝、糖尿病同样也都是促使疾病进展的因素。

本组病例资料研究结果提示:CHB 患者疾患的 MS 与性别、年龄和体重指数等因素无关;CHB 患者疾患 MS 后肝脏脂肪变性的程度更为严重;CHB 患者疾患的 MS 与病毒载量及基因型因素无关,而 e 抗原是否阳性存在一定相关性;CHB 患者疾患的 MS 与反应炎症程度的肝脏酶学指标无关,而与反应代谢的酶学指标相关;CHB 患者疾患的 MS 与糖、脂代谢因素密切相关(尤以糖代谢因素相关性更为显著)。

因此,笔者认为 CHB 患者所存在的肝脏脂肪变及 MS 之间密切相关,很可能是 CHB 患者伴发的 MS 的一个重要组分。有研究表明,27% 的 CHB 患者伴有肝脏脂肪变性,CHB 患者出现肝脏脂肪变性似乎是宿主本身代谢因素的结果,而非病毒作用的结果^[6]。

若 MS 与 HCV 患者的疾病进展存在关联,即脂肪变性与非炎症性活动。HCV 相关的脂肪变性分为两类,即代谢性因素相关的以及基因 3 型 HCV 直接作用的结果^[7]。而 HBV 慢性感染则与 HCV 之间存在很大的差异,本研究提示 CHB 患者疾患 MS 与病毒本身无相关性,而与代谢因素相关尤其是糖代谢因素相关性更为显著。这可能就是 HBV 慢性感染时影响物质代谢的主要特征。

由此,为避免 CHB 患者疾患 MS 进而促进疾病的进展,患者也应控制饮食结构,均衡营养;注意监测糖、脂类相关的指标,而前者则更为重要而且应较普通人群更为地全面监测。本研究为控制 CHB 患者合并代谢性疾病的发生、发展提供了重要的临床资料方面的依据,也为相关疾病的预防及治疗奠定了基础,为进一步深入分析研究 CHB 与 MS 的关系及其影响因素,以及相关的实验研究拓展了一定的思路和方向。

参 考 文 献

- 1 Custro N, Carroccio A, Ganci A, et al. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Diabetes Metab*, 2001, 27:476-481.
- 2 Altıparmak E, Koklu S, Yalinkilic M, et al. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*, 2005, 11:3056-3059.
- 3 Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, 2002, 288:2709-2716.
- 4 Zhou BF. Effect of body mass index on all-cause mortality and incidence of cardiovascular diseases--report for meta-analysis of prospective studies open optimal cut-off points of body mass index in Chinese adults. *Biomed Environ Sci*, 2002, 15:245-252.
- 5 Gu D, Reynolds K, Wu X, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet*, 2005, 365:1398-1405.
- 6 Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology*, 1993, 105:1824-1832.
- 7 Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*, 2001, 33:1358-1364.

(收稿日期:2008-08-12)

(本文编辑:温少芳)

柴艳云,张锦前,凌伟,等.慢性乙型肝炎伴发代谢综合征影响因素分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2009,3(1):50-55.