

慢性乙型肝炎患者代谢异常 对肝纤维化的影响

刘大风¹ 刘亚玲¹ 曾义岚² 王林³ 林军⁴ 王丽⁵ 胡蓉⁶ 兰丽娟¹ 王永¹ 欣怡¹
胡芯华¹ 包蕾¹

【摘要】目的 探讨慢性乙型肝炎患者代谢异常对肝纤维化的影响。方法 分析110例慢性乙型肝炎患者HOMA-IR、HOMA- β 、糖脂代谢异常以及脂肪肝对肝纤维化的影响。结果 HOMA-IR越高,肝脏弹性值(LSM)越高($F = 5.559, P = 0.005$),各项肝功能指标、TBil水平亦随HOMA-IR增大而有所升高,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。HOMA- β 越差,LSM越高($t = -2.771, P = 0.029$),各项肝功能指标、TBil水平亦随HOMA- β 降低而有所升高,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。糖代谢状态越差,患者LSM、ALP、GGT水平越高,伴发脂肪肝的比例越高($F = 4.663, 10.171, 11.331, 6.482, P = 0.033, 0.002, 0.001, 0.039$),其他肝功能指标、TBil水平亦随糖代谢的恶化而有所升高,但组间差异尚无统计学意义($P > 0.05$)。脂代谢异常组较脂代谢正常组及有脂肪肝组较无脂肪肝组肝功能指标、TBil、LSM水平亦有所升高,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 慢性乙型肝炎患者胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能减退、糖脂代谢状态的恶化可促进肝纤维化的进程。

【关键词】肝炎、乙型、慢性;稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);稳态模型胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β);糖代谢;脂代谢;脂肪肝;肝纤维化

Influence of abnormal metabolism on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B Liu Dafeng¹, Liu Yaling¹, Zeng Yilan², Wang Lin³, Lin Jun⁴, Wang Li⁵, Hu Rong⁶, Lan Lijuan¹, Wang Yong¹, Xin Yi¹, Hu Xinhua¹, Bao Lei¹. ¹Department of Internal Medicine, ²Department of Vice President's Office, ³The Third Department of Infectious Diseases, ⁴Department of Functional Examination Room, ⁵The Second Department of Infectious Diseases, ⁶ The First Department of Infectious Diseases, The Public and Health Clinic Centre of Chengdu, Chengdu 610061, China

Corresponding author: Zeng Yilan, Email: zhyilan991827@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the influence of abnormal metabolism on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. **Methods** The influence factors on liver fibrosis by abnormal metabolism including HOMA-IR, HOMA- β , abnormal glucose and lipid metabolism, fatty liver disease were analyzed in 110 cases with chronic hepatitis B by the prospective cross-section research. **Results** The liver stiffness measurement (LSM) was higher ($F = 5.559, P = 0.005$) for patients with higher HOMA-IR. The levels of indicators of liver function and TBil also increased with HOMA-IR, but with no significant differences ($P > 0.05$). With worse HOMA- β , the LSM was higher ($t = -2.771, P = 0.029$). The levels of indicators of liver function and TBil also increased along with HOMA- β , but with no significant differences ($P > 0.05$). Along with worse glucose metabolism condition, the LSM, ALP, GGT were higher, the proportion of fatty liver disease was higher ($F = 4.663, 10.171, 11.331, 6.482; P = 0.033, 0.002, 0.001, 0.039$). The levels of other indicators of liver function and TBil also increased along with worse glucose metabolism condition, but with no significant differences ($P > 0.05$). The levels of indicators of liver function, TBil and LSM were higher in abnormal lipid group or fatty liver disease group than that in normal lipid group or nonfatty liver disease group, but with no significant differences ($P > 0.05$). **Conclusions** Among patient with chronic hepatitis B,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.05.006

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¹、副院长办公室²、传三³、功能室⁴、传二⁵、传一⁶

通讯作者: 曾义岚, Email: zhyilan991827@163.com

the insulin resistance, worse island beta cell function, worse glucose and lipid metabolism condition could promote progress of the liver fibrosis.

【Key words】 Chronic hepatitis B; Hemeostasis model assement of insulin resistance (HOMA-IR); Hemeostasis model assement of β cells (HOMA- β); Glucose metabolism abnormal; Lipid metabolism abnormal; Fatty liver; Liver fibrosis

除病毒因素及肝脏反复炎症会促进肝纤维化进程外,代谢性疾病及胰岛素抵抗可能亦是肝纤维化的重要影响因素。国内外针对慢性病毒性肝炎人群中代谢性疾病及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的报道较多^[1-5],但代谢异常对肝纤维化影响的报道尚少。因此,有必要分析慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者代谢异常对肝纤维化的影响,找寻起主要影响作用的代谢异常形式,及时干预以延缓肝纤维化的进展。为此,本研究分析了入组课题“慢性乙型肝炎患者胰岛素抵抗与肝脏炎症及纤维化关系研究”的110例患者的代谢异常形式与肝脏炎症及纤维化的关系,现报道如下。

资料与方法

一、病例资料

1. 研究对象来源、数量、纳入标准、排除标准等同文献^[5-8]。110例CHB患者均为2012年1月1日至2013年6月30于本院传染病门诊就诊的患者,其中男性90例,女性20例,年龄19~76岁,平均年龄(43.86 \pm 14.38)岁。本研究采用前瞻性横断面研究方法,所有入组患者均签署知情同意书,研究获得医院伦理委员会同意。

2. 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^[9-10]。DM、HBP及高脂血症的诊断标准分别参见文献^[11-13]。

纳入标准:①CHB患者;②住院及门诊患者;③行无创肝脏超声弹性测定者。

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个月内肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) \geq 5倍正常值上限(upper line normol, ULN),天门冬氨酸氨基转移酶(glutamic-oxaloacetic aminotransferase, AST) \geq 5 ULN,总胆红素(total bilirubin, TBil) \geq 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. 肝脏弹性值弹性值^[14-17]: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肋腋中线上下2 cm处为测量点,要求测处肝脏的厚度 \geq 6 cm,且无大的血管结构。探头下2.5~6.5 cm为实际被测部位。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。

2. 体脂参数、代谢参数及其他实验室指标^[5-8]:研究对象的体脂参数、代谢参数及其他实验室指标的检测方法等同文献^[5-8]。

三、统计学处理

应用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析。计量资料用均值 \pm 标准差表示。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 e^n (Exp)转换。多组间的比较采用One-Way ANOVA方差分析,若差异有显著性,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。两因素相关分析采用Pearson相关分析,多因素相关分析采用多元逐步回归法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、患者的一般情况、体质参数和代谢参数
110例病例的一般情况、体质参数、代谢参数和肝纤维化指标详见文献^[5-8]。

二、入组患者代谢异常对肝纤维化的影响

1. 稳态模型胰岛素抵抗指数(hemeostasis model assement of insulin resistance, HOMA-IR)对

肝脏炎症及纤维化的影响: LSM随HOMA-IR的加重而显著升高, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 总胆红素 (TBil)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP) 和谷胺酰转肽酶 (GGT) 水平随着HOMA-IR的升高均有所升高, 患脂肪肝的比率亦随HOMA-IR的升高而有所增加, 但组间比较尚无统计学意义。肝脏炎症 (肝功能指标) 和TBil水平在不同HOMA-IR组间差异无统计学意义, 详见表1。

2. 胰岛β细胞功能 (hemeostasis model assesment of β cells, HOMA-β) 对肝脏炎症及纤维化的影响: LSM随着HOMA-β减退而明显增加, 组间比较有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同HOMA-β组间肝脏炎症指标和TBil水平差异无统计学意义,

详见表2。

3. 不同糖代谢状态组肝脏炎症及纤维化的差异: LSM、ALP、GGT及存在脂肪肝的比例均随着糖代谢状态恶化而显著增加, 组间差异具有统计学意义 (P 均 < 0.05); TBil水平亦随着糖代谢状态恶化而有所增加, 但组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); ALT和AST水平在不同糖代谢状态组间差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表3。

4. 血脂异常及脂肪肝对肝脏炎症及纤维化的影响: 肝脏炎症、纤维化以及脂肪肝情况在有无血脂异常组患者间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。伴有脂肪肝患者的GGT和ALP均显著高于无脂肪肝患者, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者间ALT、AST及LSM水平差异无统计学意义

表1 不同 HOMA-IR 组肝脏炎症、纤维化水平及是否伴有脂肪

指标	HOMA-IR ≤ 1	2 ≥ HOMA-IR > 1	HOMA-IR > 2	统计量	P值
脂肪肝 (有/无, %)	4/41 (8.89)	8/41 (16.33)	4/12 (25.00)	$\chi^2 = 2.606$	0.272
^a ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	51.23 ± 2.20	62.10 ± 1.78	59.42 ± 2.12	$F = 0.901$	0.409
^a AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	93.01 ± 1.43	93.24 ± 1.54	106.98 ± 1.43	$F = 0.425$	0.655
^a ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)	45.03 ± 2.73	59.23 ± 2.38	74.03 ± 2.17	$F = 0.857$	0.427
^a GGT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	16.20 ± 1.60	17.70 ± 1.51	20.49 ± 1.53	$F = 2.046$	0.134
^a TBil ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	16.20 ± 1.60	17.70 ± 1.51	20.49 ± 1.53	$F = 3.367$	0.069
^a LSM ($\bar{x} \pm s$, kPa)	8.81 ± 2.13	11.76 ± 2.11	17.49 ± 1.76	$F = 5.559$	0.005

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 e^n (Exp) 转换

表2 不同 HOMA-β 组肝脏炎症和纤维化指标水平 ($\bar{x} \pm s$)

指标	HOMA-β ≥ 100	HOMA-β < 100	t值	P值
^a ALT (U/L)	63.38 ± 2.00	56.64 ± 2.01	0.383	0.703
^a AST (U/L)	39.71 ± 1.38	50.59 ± 1.70	-1.108	0.270
^a ALP (U/L)	76.72 ± 1.39	96.30 ± 1.48	-1.392	0.167
^a GGT (U/L)	42.35 ± 1.41	55.55 ± 2.58	-0.696	0.488
^a TBil (μmol/L)	17.09 ± 1.36	17.47 ± 1.57	-0.118	0.906
^a LSM (kPa)	6.57 ± 1.57	11.41 ± 2.14	-2.771	0.029

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 e^n (Exp) 转换

表3 不同糖代谢状态组肝脏炎症和纤维化指标水平

指标	NGT组	IGT组	DM组	统计量	P值
脂肪肝 (有/无, %)	6/65 (9.23)	3/6 (33.33)	7/23 (30.33)	$\chi^2 = 6.482$	0.039
^a ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	58.25 ± 2.02	67.67 ± 1.89	51.78 ± 2.01	$F = 0.464$	0.497
^a AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	48.60 ± 1.63	52.30 ± 1.59	52.39 ± 1.83	$F = 0.465$	0.497
^a ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)	86.54 ± 1.42	123.18 ± 1.41	110.17 ± 1.52	$F = 10.171$	0.002
^a GGT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	43.55 ± 2.35	93.05 ± 2.58	80.26 ± 2.51	$F = 11.331$	0.001
^a TBil ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	16.37 ± 1.59	20.66 ± 1.51	19.29 ± 1.46	$F = 3.384$	0.069
^a LSM ($\bar{x} \pm s$, kPa)	9.71 ± 2.11	13.81 ± 2.55	13.58 ± 2.02	$F = 4.663$	0.033

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 e^n (Exp) 转换

表4 有无脂肪肝患者的代谢参数、胰岛素抵抗、胰岛β细胞功能及肝纤维化水平 ($\bar{x} \pm s$)

项目	无脂肪肝组	有脂肪肝组	t值	P值
^a ALT (U/L)	56.27 ± 1.99	61.67 ± 2.17	-0.472	0.638
^a AST (U/L)	50.36 ± 1.68	47.21 ± 1.70	0.445	0.657
^a ALP (U/L)	91.84 ± 1.49	117.59 ± 1.28	-2.320	0.022
^a GGT (U/L)	47.43 ± 2.31	131.34 ± 2.67	-4.265	0.000
^a TBil (μmol/L)	17.23 ± 1.56	18.84 ± 1.53	0.729	0.470
^a LSM (Kpa)	10.75 ± 2.14	12.24 ± 2.21	-0.629	0.531

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

($P > 0.05$), 详见表4。

讨 论

本组资料显示, 慢性乙型肝炎患者肝脏弹性值LSM随着胰岛素抵抗指数的增加而显著增加。国外研究发现HOMA-IR在慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎患者均显著升高, 升高的HOMA-IR预示慢性丙型肝炎患者肝纤维化的程度, 而不能预示慢性乙型肝炎患者肝纤维化的程度^[18]; 与本课题组之前的研究相似, 本研究发现慢性乙型肝炎患者HOMA-IR与LSM呈正相关, 多元逐步回归分析发现HOMA-IR为LSM的独立影响因素^[19-21]。

本研究还发现, LSM随着胰岛β细胞功能减退、糖代谢状态的恶化而显著增加。推测胰岛β细胞功能减退对肝纤维化有促进作用。而国外研究报道糖尿病可影响LSM^[22-23], 但未分析不同糖代谢状态及胰岛β细胞功能减退是否对LSM有影响; 且本课题组以往研究发现慢性乙型肝炎患者LSM随着糖代谢状态的恶化而升高^[19-21]。

研究发现, 空腹胰岛素水平与HBeAg阴性的CHB患者肝脏脂肪化程度显著相关; 甘油三酯、谷氨酰转氨酶、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。提示肥胖、糖脂代谢异常是这类患者肝脏脂肪化的危险因素, 胰岛素抵抗在该过程中发挥了重要的作用^[24], 胰岛素抵抗与谷氨酰转氨酶异常患者的肝纤维化程度呈正相关, 与肝脏疾病病因无关^[25], 胰岛素抵抗直接通过非酒精性脂肪性肝病而导致肝功能指标如谷氨酰转氨酶的升高, 氧化应激增强, 以及一系列炎症因子的释放, 引起肝脏炎症反应, 致肝细胞坏死, 纤维化, 最后导致肝硬化^[18]。

随着胰岛素抵抗指数增加、胰岛β细胞功能减退、糖代谢状态恶化, 肝脏炎症(肝功能指标)、TBil及患脂肪肝的比例亦有所增加。推测慢性乙型肝炎患者胰岛素抵抗及胰岛β细胞功能减退可能部分反映为糖代谢状态的恶化和脂代谢异常, 主要为游离脂肪酸和甘油三酯的升高, 高密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白A1的降低, 肝细胞脂肪增多, 肝脏脂肪化, 导致肝脏炎症和肝细胞坏死, 进而促进肝纤维化。

综上所述, 慢性乙型肝炎患者胰岛素抵抗、胰岛β细胞功能减退、糖脂代谢状态的恶化可促进肝纤维化的进程。

参 考 文 献

- Romero-Gomez M. Insulin resistance and hepatitis C[J]. world J Gastroenterol, 2006;12(44):7075-7080.
- 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
- 刘大风, 冉兴无, 王林, 等. 病毒性肝炎合并糖尿病的流行病学特征分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 20126(2):121-124.
- 刘大风, 冉兴无, 王林, 等. 糖尿病合并病毒性肝炎的临床分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(12):1112-1114.
- 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.
- 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(5):322-325.
- 刘大风, 刘亚玲, 张鸿, 等. 慢性乙型肝炎患者影响肝纤维化的主要代谢因素分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(3):630-635.
- 胡芯华, 张霞, 刘大风, 等. 乙型肝炎对慢性乙肝患者代谢参数的关联性分析[J]. 成都医学院学报, 2016, 11(1):31-34.
- 中华医学会传染病与寄生虫学会, 肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(3):324-329.
- 中华医学会肝病学分会, 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.
- 11 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.
- 12 刘力生. 中国高血压防治指南:2010[J]. 中国高血压杂志,2011,19(8):701-708.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 程小飞, 梁雄波, 熊晓青, 等. 肝硬化门静脉高压患者门静脉压力与FibroScan检测值相关性分析[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(3):381-383.
- 16 程晓静, 陆伟, 侯伟, 等. FibroTest联合FibroScan对慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30(5):424-427.
- 17 张丽涓, 王志毅, 张大志, 等. 瞬时弹性波扫描仪检查在慢性乙型肝炎肝纤维化患者中的应用[J]. 重庆医科大学学报,2011,36(6):721-724.
- 18 Mohammad Alizadeh AH, Fallahian F, Alavian SM, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis B and C[J]. *Indian J Gastroenterol*,2007,25(6):286-289.
- 19 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[S]. 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
- 20 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[S]. 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.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 Sirli R, Sporea I, Bota S, et al. Factors influencing reliability of liver stiffness measurements using transient elastography (M-probe)-monocentric experience[J]. *Eur J Radiol*,2013,82(8):e313-e316.
- 24 Zheng RD, Xu CR, Jiang L, et al. Predictors of hepatic steatosis in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients and their diagnostic values in hepatic fibrosis[J]. *Inter J Med Sci*,2010,7(5):272-277.
- 25 Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, et al. Metabolic syndrome is directly associated with gamma glutamyl transpeptidase elevation in Japanese women[J]. *World J Gastroenterol*,2004,10(7):1052-1055.
- 刘大风, 刘亚玲, 曾义岚, 等. 慢性乙型肝炎患者代谢异常对肝纤维化的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染杂志:电子版,2016,10(5):541-545. (本文编辑: 孙荣华)

CHINESE MEDICAL ASSOCIATION
1915
中 华 医 学 会