

## 乙肝合并 NAFLD 患者肝功能及病毒复制与脂代谢水平相关性分析

杨 静<sup>1)</sup>, 黄崇亚<sup>2)</sup>

(1) 陕西省血液中心; 2) 西安交通大学医学部, 陕西 西安 710061)

**[摘要]** **目的** 研究乙肝合并 NAFLD 患者肝功能及病毒复制与脂代谢水平相关性. **方法** 选择乙型肝炎患者 138 例, 分为有患者分为慢性乙型肝炎组 (A 组) 及慢性乙型肝炎合并 NAFLD 组 (B 组), 分别有 65 例、73 例, 同时选择 50 名健康人群作为对照组 (C 组). 分别检测肝功能、HBV-DNA 及血清脂肪因子水平. **结果** A 组较 C 组 ALT 及 AST 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), B 组较 A 组及 C 组 ALT 及 AST 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). A 组较 C 组 Chemerin、内脂素、瘦素水平差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), B 组较 A 组及 C 组 Chemerin、内脂素、瘦素水平平均差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). Chemerin 及瘦素与 ALT、AST 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 内脂素与 AST 呈正相关 ( $P < 0.05$ ). **结论** 乙肝合并 NAFLD 患者肝功能与脂代谢紊乱具有较好的相关性, 两者共同参与了 NAFLD 的形成.

**[关键词]** 乙肝; NAFLD; 肝功能; 脂代谢

**[中图分类号]** R512.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 05 - 0111 - 03

## Correlation of Liver Function and Viral Replication with Lipid Metabolism in Patients with Hepatitis B and NAFLD

YANG Jing<sup>1)</sup>, HUANG Chong-ya<sup>2)</sup>

(1) Blood Center of Shaanxi Province, Xi'an Shaanxi 710061; 2) Health Science Center of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710061, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation of liver function and viral replication with lipid metabolism in patients with hepatitis B and NAFLD. **Methods** One hundred and thirty-eight cases of hepatitis B patients were divided into chronic hepatitis B group (group A, 65 cases) and chronic hepatitis B with NAFLD group (group B, 73 cases), while 50 healthy people were selected as a control group (group C). Liver function, HBV-DNA and serum adipokine levels were detected. **Results** ALT, AST, chemerin, visfatin, and leptin levels in group A were significantly increased compared with group C ( $P < 0.05$ ), and in group B were significantly increased compared with groups A and C ( $P < 0.05$ ). Chemerin and leptin showed significant positive correlations with ALT and AST ( $P < 0.05$ ), and visfatin showed significant positive correlation with AST ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Liver function in patients with NAFLD has a good correlation with dyslipidemia, which participate in the formation of NAFLD.

**[Key words]** Hepatitis B; NAFLD; Liver function; Lipid metabolism

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), 又称非酒精性脂肪肝, 是一类肝组织学改变与酒精性肝病相似, 但无过量饮酒史的临床病理综合征, 病毒性乙型肝炎作为重要的致病因素之一<sup>[1]</sup>, 由于乙型肝炎病毒 (HBV) 的持续存在导致肝脏不断的受损, 使肝细胞坏死及功能障碍, 与胰岛素抵抗和代谢紊乱有关, 同时 NAFLD

是血清 HBV DNA 低载量的慢性 HBV 感染者血清转氨酶增高的常见原因<sup>[2]</sup>, 若控制不佳则容易向肝硬化发展<sup>[3]</sup>. 但目前针对该类患者转氨酶水平及代谢紊乱之间的关系尚未明确, 笔者对 138 例乙肝患者检测了酶类指标与脂代谢相关指标的变化, 旨在明确两者之间的关系, 现报告如下.

**[基金项目]** 陕西省科技攻关基金资助项目 (2007k15-05)

**[作者简介]** 杨静 (1978 ~), 女, 陕西西安市人, 医学学士, 主管检验师, 主要从事血液学检测工作.

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择自 2013 年 1 月至 2014 年 1 月陕西省血液中心对慢性乙型肝炎患者 138 例, 男性 72 例, 女性 66 例, 年龄 46~68 岁, 平均 (56.9 ± 10.5) 岁。根据《病毒性肝炎防治方案》及《非酒精性脂肪性肝病的诊疗标准》<sup>[4]</sup>关于慢性乙型肝炎及 NAFLD 的诊疗标准, 将所有患者分为慢性乙型肝炎组 (A 组) 及慢性乙型肝炎合并 NAFLD 组 (B 组), 分别有 65 例、73 例。同时选择参加健康查体的 50 名健康人群作为对照组 (C 组), 3 组之间年龄构成、性别比例等具有可比性。

### 1.2 检测方法与观察指标

**1.2.1 肝功能测定** 所有患者均于入选后次日晨抽取静脉血 5 mL, 室温静置 30 min 后离心, 取血清留存待检。检验由我院检验科完成, 采用日立 7600-020 全自动生化分析仪检测谷草转氨酶 (AST) 及谷丙转氨酶 (ALT)。

**1.2.2 HBV-DNA 定量** 采用实时定量 PCR (real-time PCR) 方法对患者血液中 HBV-DNA 含量进行测定, 仪器采用 Bio-rad IQ5, 试剂采用 Fer-mantas Sybrgreen Q-PCR Mix。

**1.2.3 血清脂肪因子水平测定** 采用 ELISA 法测定 Chemerin 及内脂素、瘦素水平, 试剂盒由陕西博达技生物有限公司提供, 检测检测由我院检验科完成, 操作严格按照说明进行, 并保证在试剂有效期内使用且保证质控符合国家标准。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料均采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料

采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肝功能及 HBV-DNA 测定

比较各组肝功能及 HBV-DNA 水平, A 组较 C 组 ALT 及 AST 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), B 组较 A 组及 C 组 ALT 及 AST 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), HBV-DNA 水平较 A 组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 各组脂肪因子测定比较

比较各组 Chemerin、内脂素、瘦素水平, A 组较 C 组 Chemerin、内脂素、瘦素水平差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), B 组较 A 组及 C 组 Chemerin、内脂素、瘦素水平差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 肝功能、HBV-DNA 与脂代谢相关性分析

分析肝功能、HBV-DNA 与脂代谢相关性, Chemerin 及瘦素与 ALT、AST 呈正相关 ( $P < 0.05$ )。内脂素与 AST 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

## 3 讨论

近年来, 由于我国乙型肝炎发生率呈较高趋势, 慢性乙型肝炎导致的肝硬化及肝癌等成为重要的公共卫生问题<sup>[5]</sup>。NAFLD 是由各种致病因子所致的肝内脂肪变<sup>[6]</sup>, 是一种与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤, 目前已成为全球重要的公共健康问题之一<sup>[7]</sup>。而目前针对乙肝病毒感染导致的肝功能代谢紊乱及 HBV-DNA 复制和脂肪因子代谢紊乱之间的关系及相互影响尚未完全明确<sup>[8]</sup>。因此, 探索乙肝合并

表 1 3 组肝功能及 HBV-DNA 测定 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Liver function and HBV-DNA in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALT (U/L)	AST (U/L)	HBV-DNA (lg copies/mL)
A 组	65	89.42 ± 13.57	74.96 ± 8.17	3.46 ± 0.74
B 组	73	140.75 ± 26.84 <sup>△</sup>	126.87 ± 18.63 <sup>△</sup>	3.21 ± 0.98
C 组	50	28.24 ± 7.58	24.60 ± 8.64	0.00 ± 0.00

与 A 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 C 组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 3 组脂肪因子测定比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Adipokines levels in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Chemerin (ng/mL)	内脂素 (ng/mL)	瘦素 ( $\mu$ g/L)
A 组	65	167.04 ± 20.35*	6.73 ± 1.92*	12.95 ± 2.78*
B 组	73	224.69 ± 32.79 <sup>△</sup>	11.84 ± 3.16 <sup>△</sup>	21.34 ± 5.65 <sup>△</sup>
C 组	50	85.26 ± 12.91	4.35 ± 1.62	8.57 ± 2.31

与 A 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 C 组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 肝功能、HBV-DNA 与脂代谢相关性分析  
Tab. 3 Correlation of liver function and HBV-DNA with lipid metabolism

项 目	ALT	AST	HBV-DNA
Chemerin			
<i>r</i>	0.365	0.428	0.104
<i>P</i>	< 0.05	< 0.05	> 0.05
内脂素			
<i>r</i>	0.213	0.397	0.126
<i>P</i>	> 0.05	< 0.05	> 0.05
瘦素			
<i>r</i>	0.427	0.512	0.087
<i>P</i>	< 0.05	< 0.05	> 0.05

NAFLD 患者发病过程中的肝功能及 DNA 复制与代谢紊乱之间的关系具有重要意义。

内脂素及 Chemerin 等是近年来新确定的脂肪因子, 除可调节脂类和葡萄糖代谢外, 还可以调节机体免疫反应<sup>[9]</sup>, 可促进前脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞, 并通过调控脂肪细胞分泌瘦素等影响机体能量代谢。由本研究可以看出, 单纯乙型肝炎组较对照组肝功能及内脂素、瘦素及 Chemerin 均有显著升高, 乙肝合并 NAFLD 组较对照组及单纯乙型肝炎组肝功能及内脂素、瘦素及 Chemerin 均有显著升高。由此可见, 随着 NAFLD 的发生, 患者体内脂肪因子代谢紊乱加剧, 而内脂素、Chemerin 等不仅作为脂肪细胞因子发挥作用, 而且可作为趋化因子通过旁分泌途径, 使巨噬细胞向泡沫细胞细胞等进而释放 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子, 导致肝细胞炎症反应增强及脂肪变的发生。分析肝功能、HBV-DNA 与脂代谢相关性, Chemerin 及瘦素与 ALT、AST 显著正相关, 内脂素与 AST 显著正相关。从发病机制来讲, NAFLD 的发生是以肝脏脂质代谢稳态破坏为基础, 该过程中涉及肝脂肪酸摄取增加及脂肪酸转运障碍, 同时可能伴发的胰岛素抵抗加速脂肪细胞动员增加, 脂肪酸水平升高, 并抑制线粒体  $\beta$ -氧化功能。该过程是由内脂素等形成的脂肪因子网络来调控, 而 HBV 对肝细胞长期损伤最终导致乙型肝炎患者该网络失调, 对血中的脂肪酸摄取及降解障碍<sup>[10]</sup>。由此可以看出, 慢性乙型肝炎患者肝功能水平与脂肪因子代谢存在密切关系, 该过程可能以脂肪因子水平失调为启动因子, 引起下游炎症反应<sup>[11]</sup>, 进而通过对巨噬细胞募集及炎症因子释放, 导致肝脏细胞损伤, 肝细胞内酶类释放增加, 并加速肝硬化的进程。

综上所述, 乙肝合并 NAFLD 患者肝功能与脂

代谢紊乱具有较好的相关性, 两者共同参与了 NAFLD 的形成。但仍需要对该类型患者进行深入的研究, 明确控制脂肪因子代谢紊乱对慢性乙型肝炎合并 NAFLD 疾病转归的意义, 为相关疾病的基础和临床奠定基础。

#### [参考文献]

- [1] LIU S Y, ZHANG Y Q, LIU Y L, et al. Intervention of chronic hepatitis B liver fibrosis patients in different stages by syndrome typing and different activating blood removing stasis methods: a clinical study [J]. *J Med Vir*, 2013, 33 (11):1 457 - 1 461.
- [2] CHENG F K, TORRES D M, HARRISON S A. Hepatitis C and lipid metabolism, hepatic steatosis, and NAFLD: still important in the era of direct acting antiviral therapy [J]. *J Viral Hepat*, 2014, 21(1):1 - 8.
- [3] LEVY G, VILLAMIL F G, NEVENS F, et al. REFINE: A randomized trial comparing cyclosporine a and tacrolimus on fibrosis after liver transplantation for hepatitis C [J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(3):635 - 646.
- [4] 中华医会传染病与寄生虫病学会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. *中华肝病杂志*, 2000, 8(6):324.
- [5] MALAGUARNERA M, VACANTE M, RUSSO C, et al. Rosuvastatin reduces nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis C treated with alpha-interferon and ribavirin: Rosuvastatin reduces NAFLD in HCV patients [J]. *Hepat Mon*, 2011, 11(2):92 - 98.
- [6] AFFO S, MORALES-IBANEZ O, RODRIGO-TORRES D, et al. CCL20 mediates lipopolysaccharide induced liver injury and is a potential driver of inflammation and fibrosis in alcoholic hepatitis [J]. *Gut*, 2014, 23(1):32 - 36.
- [7] SALOMAO M, YU W M, BROWN R J, et al. Steatohepatic hepatocellular carcinoma (SH-HCC): a distinctive histological variant of HCC in hepatitis C virus-related cirrhosis with associated NAFLD/NASH [J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 34 (11):1 630 - 1 636.
- [8] ENJOJI M, KOTOH K, KATO M, et al. Therapeutic effect of ARBs on insulin resistance and liver injury in patients with NAFLD and chronic hepatitis C: a pilot study [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 22(4):521 - 527.
- [9] KASHER-MERON M, MAZAKI-TOVI S, BARHOD E, et al. Chemerin concentrations in maternal and fetal compartments: implications for metabolic adaptations to normal human pregnancy [J]. *J Perinat Med*, 2013, 25(1):1 - 8.
- [10] XIE N, HUANG K, ZHANG T, et al. Comprehensive proteomic analysis of host cell lipid rafts modified by HBV infection [J]. *J Proteomics*, 2012, 75(3):725 - 739.
- [11] MORREY J D, MOTTER N E, CHANG S, et al. Breaking B and T cell tolerance using cationic lipid-DNA complexes (CLDC) as a vaccine adjuvant with hepatitis B virus (HBV) surface antigen in transgenic mice expressing HBV [J]. *Antiviral Res*, 2013, 90(3):227 - 230.

(2014-03-21 收稿)