

# 慢性乙型肝炎患者脂联素和瘦素检测的临床意义

于清华<sup>1</sup>, 姜平<sup>2</sup>, 李长严<sup>1</sup>, 初蕾蕾<sup>1</sup> (1.青岛市市立医院, 山东 青岛 266011; 2.青岛市中心医院, 山东 青岛 266042)

**摘要:** 目的 探讨CHB患者血清脂联素(ADPN)、瘦素(LEP)水平的关系及意义。方法 检测52例CHB患者、51例HBV携带者以及46例健康体检者血清中脂联素、瘦素的水平,并测定ALT、AST水平,对脂联素、瘦素和肝功能损伤程度的相关性进行分析。结果 HBV携带者组ADPN水平较CHB患者组、对照组高( $P < 0.05$ ),CHB组患者与对照组组间ADPN水平无明显差异。CHB患者组LEP水平较HBV携带者组、对照组高( $P < 0.05$ );HBV携带者组与对照组组间LEP水平无明显差异。3组患者的ADPN、LEP水平均呈现出女高男低的现象( $P < 0.05$ )。CHB组患者AST、ALT水平均较HBV携带者组、对照组显著升高( $P < 0.05$ ),HBV携带者组和对对照组组间AST、ALT水平无明显差异。LEP水平与ALT和AST呈正相关( $r = 0.386, P < 0.05$ ;  $r = 0.751, P < 0.05$ )。结论 ADPN、LEP与CHB的发生及发展密切相关,可能是病情轻重的标志。

**关键词:** 肝炎,乙型,慢性;脂联素;瘦素

## Significance of adiponectin and leptin levels in patients with chronic hepatitis B

YU Qing-hua<sup>1</sup>, JIANG Ping<sup>2</sup>, LI Chang-yan<sup>1</sup>, CHU Lei-lei<sup>1</sup> (1.Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China; 2.Central Hospital of Qingdao City, Qingdao 266042, China)

**Abstract: Objective** To explore the relationship and significance of adiponectin (ADPN) and leptin (LEP) levels in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** Serum levels of ADPN, LEP, ALT and AST were assayed in 52 patients with CHB, 51 hepatitis B virus (HBV) carriers and 46 normal people. The correlation of liver function injury severity with plasma ADPN and LEP was analyzed. **Results** HBV carriers group has higher ADPN level than CHB group and the control group ( $P < 0.05$ ), but no significant differences between CHB group and the control group. The serum level of LEP in CHB group is higher than HBV carriers group and the control group ( $P < 0.05$ ), while LEP levels in HBV carriers group and the control group have no significant difference. In these 3 groups, ADPN and LEP levels in women are higher than men ( $P < 0.05$ ). CHB group has higher AST and ALT level compared to HBV carriers group and the control group ( $P < 0.05$ ), but HBV carriers group and the control group have no significant difference. Correlation analysis revealed that LEP level was positively related with ALT and AST level ( $r = 0.386, P < 0.05$ ;  $r = 0.751, P < 0.05$ ). **Conclusions** ADPN and LEP have close connection with the initiation, progression of CHB. It could be the index to evaluate the severity of the disease.

**Key words:** Hepatitis B, chronic; Adiponectin; Leptin

乙型病毒性肝炎是由HBV引起的、以肝脏炎性病变为主,并可引起多器官损害的一种疾病。是我国乃至世界上流行最为广泛、危害性最大的疾病之一。全世界约有3.5亿~4亿人感染HBV,主要侵犯儿童及青少年,少数患者可进展为肝硬化或肝癌<sup>[1,2]</sup>。

脂联素(adiponectin, ADPN)、瘦素(leptin, LEP)是由脂肪组织分泌的细胞因子,具有增强胰岛素敏感性、抗感染和抗动脉粥样硬化等多种生物学效应。目前国内外关于这些脂肪细胞因子的研究主要集中在其与肥胖、2型糖尿病、代谢综合征、肝硬化、脂肪肝等疾病之间的关系,而与CHB之间关系的研究报道较少,且结果并不一致。本研究

旨在对CHB患者、HBV携带者之间的血清ADPN、LEP水平的差异性进行研究、探讨及其临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2010年1月至2011年6月本院门诊或住院的CHB患者52例(包括男性30例,女性22例,年龄18~61岁,平均年龄37.4岁,为CHB组)、HBV携带者51例(包括男性27例,女性24例,年龄19~59岁,平均年龄35.6岁,为HBV携带组)。疾病符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》的诊断标准<sup>[2]</sup>。病例均排除其他肝炎病毒感染,排除自身免疫性疾病、肿瘤、心血管疾病及其他感染性疾病。入组前6个月未接受免疫调节、抗病毒及保肝药物治疗。另选择同期健康体检者46例作为对照组,包括男性23例,女性23例,年龄21~59岁,平均年龄36.8岁。各组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 抽取患者晨起空腹肘静脉血,分离血清置于一70℃冰箱保存,标本收集齐全后采用ELISA试剂盒测定ADPN、LEP水平,其余血清采用全自动生化分析仪检测ALT、AST水平。瘦素试剂盒由北方技术研究所提供,脂联素放免试剂盒由美国Linco Research公司提供,全自动生化分析仪为日本奥林巴斯AU1000,测定程序和操作步骤均按试剂盒说明书进行。

**1.3 统计学处理** 应用SPSS 16.0统计软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析,两两比较采用Dunnett- $t$ 检验。计数资料用率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

对照组女性ADPN、LEP水平均高于男性,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。HBV携带组

ADPN水平高于CHB组及对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );CHB组ADPN水平与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。CHB组LEP水平高于HBV携带组及对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );HBV携带组LEP水平较对照组高,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。CHB组AST、ALT水平均显著高于HBV携带组及对照组( $P < 0.05$ );HBV携带组AST、ALT水平与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。CHB组及HBV携带组ADPN、LEP水平均呈现出女高男低的现象( $P < 0.05$ ),见表1。

直线相关分析显示,LEP水平与ALT和AST呈正相关( $r = 0.386, P < 0.05$ ;  $r = 0.751, P < 0.05$ )。

## 3 讨论

乙型病毒性肝炎是我国乃至世界上流行最为广泛、危害性最大的疾病之一,因缺乏及时有效的治疗及早期干预,大量CHC患者病情进展为肝功能衰竭、肝硬化,甚至肝癌<sup>[2,3]</sup>,严重威胁着人类的健康。HBV感染人体后,机体对其产生的免疫应答及炎性因子共同作用影响病情的进展,多种细胞因子均参与了这一过程。

ADPN是一种由脂肪细胞分泌的蛋白,能调节脂肪酸氧化和糖代谢,有一定抗感染作用及保护肝细胞作用<sup>[4]</sup>。近年来,关于脂联素的研究侧重于其与肥胖、2型糖尿病、代谢综合征、肝硬化、脂肪肝等疾病之间的关系,而与CHC相关的报道较少,且结果并不一致。张笑芸等<sup>[5]</sup>研究发现,CHB患者血清ADPN水平较健康组低,但差异无统计学意义,而HBV携带者血清ADPN水平显著高于对照组及CHB组( $P < 0.01$ )。张贵利等<sup>[6]</sup>发现CHB患者血清ADPN水平明显高于对照组( $P$

表1 3组患者脂联素、瘦素、AST、ALT水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

	脂联素( $\mu\text{g/ml}$ )			瘦素( $\text{ng/ml}$ )			AST(U/L)	ALT(U/L)
	平均	男性	女性	平均	男性	女性		
CHB组( $n=52$ )	$4.20 \pm 1.97^a$	$3.28 \pm 1.90$	$5.59 \pm 2.15^b$	$11.33 \pm 5.07^{ac}$	$9.22 \pm 5.05$	$15.05 \pm 5.71^b$	$65.6 \pm 18.32^{ac}$	$73.21 \pm 13.86^{ac}$
HBV携带组( $n=51$ )	$7.82 \pm 2.30^c$	$6.52 \pm 2.09$	$9.96 \pm 3.25^b$	$7.78 \pm 3.72$	$6.21 \pm 3.75$	$12.33 \pm 4.23^b$	$20.71 \pm 10.73$	$16.44 \pm 9.89$
对照组( $n=46$ )	$5.15 \pm 1.24$	$4.80 \pm 1.30$	$5.87 \pm 1.33^b$	$6.41 \pm 3.21$	$4.92 \pm 2.36$	$10.77 \pm 4.72^b$	$16.50 \pm 6.79$	$3.88 \pm 9.50$

注:<sup>a</sup>与HBV携带组比较, $P < 0.05$ ;<sup>b</sup>与同组男性比较, $P < 0.05$ ;<sup>c</sup>与对照组比较, $P < 0.05$

$< 0.01$ ), 且随肝损害加重而上升, 患者ADPN水平与AST呈正相关, 但与ALT不相关。而黄元亮<sup>[7]</sup>的研究认为血清ADPN水平与ALT、AST均呈正相关( $P$ 均 $< 0.01$ )。在一项针对乙型肝炎肝硬化患者的研究<sup>[8]</sup>中, 研究者发现乙型肝炎肝硬化患者血清ADPN水平与AST/ALT比值水平较正常对照组均明显升高( $P$ 均 $< 0.05$ ), 患者ADPN水平与血清AST/ALT水平呈正相关。本研究结果发现, CHB患者血清ADPN水平与对照组无明显差异, 而HBV携带者血清ADPN水平较患者组及对照组明显升高, 且与ALT、AST不相关。CHB患者血清ADPN水平低于病毒携带者ADPN水平, 可能与肝功能的既有损害与CHB存在免疫功能受抑制有关。HBV携带者的ADPN水平较对照组、CHC组高, 是由于在病毒感染人体后, 为防止机体从病毒携带进展到CHC, 机体产生免疫应答促使ADPN分泌增多, 而到CHC疾病发展期后, ADPN与介导肝脏炎性损伤的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 受体结合, 对抗保护肝脏, 从而导致血清ADPN水平降低。从这个意义上来看, 检测CHB患者、HBV携带者血清ADPN水平的变化具有重要的指导作用, 即二者血清ADPN水平的上升与下降可能预示其病情进展与否。

LEP是人体肥胖基因编码的多肽激素, 通过作用于下丘脑的体质量调节中枢, 调节能量平衡<sup>[9]</sup>。从1998年研究者发现活化的肝星状细胞能合成LEP, 人们开始研究瘦素与肝脏疾病的关系。本研究发现, CHC组血清LEP水平较对照组、HBV携带组显著升高( $P < 0.05$ ), 且血清LEP水平与ALT和AST呈正相关, 这与之前的文献报道相符<sup>[10,11]</sup>。这可能是由于CHC疾病进展过程中, TNF- $\alpha$ 、白细胞介素18等炎性因子作用于脂肪组织, 使LEP分泌增多, 而LEP有增强淋巴细胞和巨噬细胞的作用, 会进一步刺激巨噬细胞分泌炎性因子, 诱发炎症反应, 从而进一步促进肝细胞变性坏死<sup>[12]</sup>。

无论是CHC组、HBV携带组还是对照组, 女性血清ADPN、LEP水平均明显高于男性。其可能的

机制为: 女性脂肪主要分布在臀部及大腿, 男性以内脏脂肪为主, 而LEP在皮下脂肪组织中分泌较腹内脂肪组织多; 并且雌二醇可促进LEP的分泌和释放, 而睾酮可以抑制其分泌和释放。

综上所述, ADPN、LEP与CHC的发生及发展密切相关, 可能是病情轻重的标志。研究血清ADPN、LEP水平, 对指导CHC、HBV携带者的治疗、病情预测等均具有重要的意义。深入研究二者在CHC形成过程中所起的作用及相互关系, 有望为未来有效治疗和控制CHC提供新的途径。

#### 参考文献

- [1] Chan HL, Sung JJ. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus[J]. Semin Liver Dis, 2006, 26: 153-161.
- [2] 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]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3: 40-56.
- [3] Wong VW, Chan HL. Chronic hepatitis B: a treatment update[J]. Semin Liver Dis, 2013, 33: 122-129.
- [4] Sahebkar A. Head-to-head comparison of fibrates versus statins for elevation of circulating adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis[J]. Metabolism, 2013, 62: 1876-1885.
- [5] 张笑芸, 许小敏. 慢性病毒性肝炎患者血清脂联素水平的观察[J]. 现代实用医学, 2009, 21: 1104, 1110.
- [6] 张贵利, 李强, 李友生, 等. 慢性乙型肝炎患者血清脂联素水平与肝功能及相关因素的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2010, 26: 184-186.
- [7] 黄元亮. 慢性乙型肝炎患者血清脂联素水平及其临床意义[J]. 中国医药导报, 2012, 9: 60-61.
- [8] 童方明, 王敏敏. 慢性乙型肝炎肝硬化患者血清瘦素、脂联素水平与AST/ALT比值相关性及其临床意义[J]. 医学研究杂志, 2010, 40: 106-108.
- [9] Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance[J]. Front Med, 2013, 7: 207-222.
- [10] Tungtrongchitr R, Treeprasertsuk S, Ei NN, et al. Serum leptin concentrations in chronic hepatitis[J]. Med Assoc Thai, 2006, 89: 490-499.
- [11] Piche T, Vandenbos F, Abakar-Mahamat A, et al. The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C[J]. Viral Hepat, 2004, 11: 91-96.
- [12] Li Z, Yuan W, Ning S, et al. Role of leptin receptor (LEPR) gene polymorphisms and haplotypes in susceptibility to hepatocellular carcinoma in subjects with chronic hepatitis B virus infection[J]. Mol Diagn Ther, 2012, 16: 383-388.

收稿日期: 2014-06-07