

# 轻度乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病与单纯非酒精性脂肪性肝病患者皮下脂肪厚度、肝功能及血脂的差异

韩晶, 孟繁坤, 胡星 (首都医科大学附属北京佑安医院 超声与功能诊断中心, 北京 100069)

**摘要:** 目的 探讨轻度乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 与单纯NAFLD患者皮下脂肪厚度、肝功能和血脂水平的差异。方法 收集2017年10月至2018年4月于首都医科大学附属北京佑安医院就诊的160例NAFLD患者的临床资料, 根据是否合并轻度乙型肝炎及NAFLD的严重程度, 将患者分为轻度NAFLD组 (35例)、中度NAFLD组 (21例)、重度NAFLD组 (18例)、轻度乙型肝炎合并轻度NAFLD组 (42例)、轻度乙型肝炎合并中度NAFLD组 (28例) 和轻度乙型肝炎合并重度NAFLD组 (16例)。另选取同期健康体检者及轻度乙型肝炎患者各30例为健康对照组和轻度乙型肝炎对照组。对所有入组者行肝脏超声检查并测量皮下脂肪厚度, 同时检测血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、甘油三酯 (triglyceride TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 及低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平。结果 轻度NAFLD组、中度NAFLD组、重度NAFLD组、轻度乙型肝炎合并轻度NAFLD组、轻度乙型肝炎合并中度NAFLD组、轻度乙型肝炎合并重度NAFLD组、健康对照组和轻度乙型肝炎对照组的皮下脂肪厚度分别为  $(25.76 \pm 2.66)$  mm、 $(31.79 \pm 2.83)$  mm、 $(37.55 \pm 2.92)$  mm、 $(22.47 \pm 2.75)$  mm、 $(29.94 \pm 3.31)$  mm、 $(32.36 \pm 2.86)$  mm、 $(15.50 \pm 2.16)$  mm、 $(15.52 \pm 2.43)$  mm, 组间差异有统计学意义 ( $F = 210.868$ ,  $P < 0.001$ ), NAFLD严重程度相同时, 合并乙型肝炎组患者皮下脂肪厚度显著低于单纯NAFLD患者 ( $t = 5.244$ ,  $P < 0.001$ ;  $t = 2.341$ ,  $P = 0.020$ ;  $t = 5.518$ ,  $P < 0.001$ ), 健康对照组和轻度乙型肝炎对照组间差异无统计学意义 ( $t = -0.043$ ,  $P = 0.966$ ), 中度NAFLD组与轻度乙型肝炎合并重度NAFLD组间差异无统计学意义 ( $t = -0.632$ ,  $P = 0.528$ )。各组间TG、LDL-C、AST和ALT水平的差异均有统计学意义 ( $F = 9.883$ ,  $P < 0.001$ ;  $F = 3.659$ ,  $P = 0.001$ ;  $F = 10.341$ ,  $P < 0.001$ ;  $F = 18.736$ ,  $P < 0.001$ ), 其中, 健康对照组和轻度乙型肝炎对照组间仅LDL-C水平差异有统计学意义 ( $t = 2.641$ ,  $P = 0.009$ ), 中度NAFLD组与轻度乙型肝炎合并重度NAFLD组间LDL-C、AST和ALT水平差异有统计学意义 ( $t = 2.026$ ,  $P = 0.044$ ;  $t = 4.102$ ,  $P < 0.001$ ;  $t = 3.797$ ,  $P < 0.001$ )。结论 NAFLD严重程度相同时, 合并轻度乙型肝炎的NAFLD患者皮下脂肪厚度显著小于单纯NAFLD患者; 轻度乙型肝炎合并NAFLD患者的皮下脂肪厚度2~3 cm时即可提示早期NAFLD的形成。

**关键词:** 乙型肝炎, 轻度; 脂肪性肝病, 非酒精性; 皮下脂肪厚度; 血脂; 肝功能

## Differences of subcutaneous fat thickness, liver function and blood lipid between non-alcoholic fatty liver disease patients with and without mild hepatitis B

HAN Jing, MENG Fan-kun, HU Xing (Department of Ultrasonography and Functional Test, Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**Abstract: Objective** To investigate the differences of subcutaneous fat thickness, liver function and blood lipid level between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients with and without mild hepatitis B. **Methods** Total of 160 patients with NAFLD in Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University from October 2017 to April 2018 were included. According to the severity of NAFLD and whether complicated with mild hepatitis B, patients were divided into mild NAFLD group (35 cases), moderate NAFLD group (21 cases), sever NAFLD group (18 cases),

mild hepatitis B with mild NAFLD group (42 cases), mild hepatitis B with moderate NAFLD group (28 cases) and mild hepatitis B with severe NAFLD group (16 cases). Meanwhile, healthy volunteers (30 cases) and patients with mild hepatitis B (30 cases) were collected as healthy control group and mild hepatitis B control group, respectively. Thickness of subcutaneous fat measured by liver ultrasonography, serum level of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were compared. **Results** The thickness of subcutaneous fat of patients in mild NAFLD, moderate NAFLD, severe NAFLD, mild hepatitis B with mild NAFLD, mild hepatitis B with moderate NAFLD, mild hepatitis B with severe NAFLD, healthy control group and mild hepatitis B control group were  $(25.76 \pm 2.66)$  mm,  $(31.79 \pm 2.83)$  mm,  $(37.55 \pm 2.92)$  mm,  $(22.47 \pm 2.75)$  mm,  $(29.94 \pm 3.31)$  mm,  $(32.36 \pm 2.86)$  mm,  $(15.50 \pm 2.16)$  mm and  $(15.52 \pm 2.43)$  mm, respectively, the differences were statistically significant ( $F = 210.868$ ,  $P < 0.001$ ). When the severity of NAFLD was the same, the thickness of subcutaneous fat in patients with hepatitis B was significantly lower than those with NAFLD alone ( $t = 5.244$ ,  $P < 0.001$ ;  $t = 2.341$ ,  $P = 0.020$ ;  $t = 5.518$ ,  $P < 0.001$ ), there was no significant difference between healthy control group and mild hepatitis B control group ( $t = -0.043$ ,  $P = 0.966$ ), and there was no significant difference between moderate NAFLD group and mild hepatitis B with severe NAFLD group ( $t = -0.632$ ,  $P = 0.528$ ). TG, LDL-C, AST and ALT levels of patients in all groups were significantly different between control and disease groups ( $F = 9.883$ ,  $P < 0.001$ ;  $F = 3.659$ ,  $P = 0.001$ ;  $F = 10.341$ ,  $P < 0.001$ ;  $F = 18.736$ ,  $P < 0.001$ ). The levels of LDL-C was statistically significant between healthy controls and mild hepatitis B control group ( $t = 2.641$ ,  $P = 0.009$ ), and the levels of LDL-C, AST and ALT were statistically significant between moderate NAFLD group and mild hepatitis B with severe NAFLD group ( $t = 2.026$ ,  $P = 0.044$ ;  $t = 4.102$ ,  $P < 0.001$ ;  $t = 3.797$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusions** When the severity of NAFLD was the same, the thickness of subcutaneous fat in NAFLD patients with mild hepatitis B was significantly lower than that in patients with NAFLD alone. The subcutaneous fat thickness of 2~3 cm in mild hepatitis B patients with NAFLD may indicate the formation of early NAFLD.

**Key words:** Hepatitis B, mild; Fatty liver disease, non-alcoholic; Subcutaneous fat thickness; Lipids; Liver function

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是我国慢性肝炎最常见的病因<sup>[1]</sup>, 我国是乙型肝炎高发区。随着人们生活水平的提高, 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 已成为除病毒性肝炎外的第二大肝脏疾病。无节制的饮食使肝脏长期处于超负荷代谢状态, 导致肝脏及相关器官代谢紊乱, 过多脂质成分在肝细胞内堆积, 进一步加重肝细胞的代谢负担。慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 合并NAFLD患者越来越多。除上述常见因素外, 药物、免疫、酒精、食物及劳累等也可引起肝脏疾病, 无论任何病因, 其进展过程均为肝纤维化到肝硬化, 甚至肝癌<sup>[2,3]</sup>。乙型肝炎合并NAFLD会加快此过程的进展。肝细胞脂肪变性可引起肝细胞坏死, 进而影响肝功能, 病变早期为可逆性的病理过程, 能够治愈, 晚期则脂肪肝程度加重, 促进肝纤维化进展。因此, 早期发现NAFLD并合理干预, 可大大延缓乙型肝炎合并NAFLD的进展。临床工作中, 很多患者不重视NAFLD带来的危害, 很少有患者因NAFLD专程到医院就诊。本研究通过超声检测患者皮下脂肪厚度来指导临床尽早发现NAFLD, 及时给予相应治疗措施, 提高患者的生活质量。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2017年10月至2018年4月于首都医科大学附属北京佑安医院就诊的160例经超声诊断为NAFLD的患者, 根据NAFLD的严重程度及是否合并轻度乙型肝炎, 将患者分为轻度NAFLD组 (35例)、中度NAFLD组 (21例)、重度NAFLD组 (18例)、轻度乙型肝炎合并轻度NAFLD组 (42例)、轻度乙型肝炎合并中度NAFLD组 (28例) 和轻度乙型肝炎合并重度NAFLD组 (16例)。另选取同期健康体检者及轻度乙型肝炎患者各30例为健康对照组和轻度乙型肝炎对照组。

1.2 诊断标准及排除标准 NAFLD的诊断符合2006年2月中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组修订的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2006年2月修订)》<sup>[4]</sup>中的超声诊断依据: ①肝区近场回声弥漫性增强 (强于脾脏和肾脏), 远场回声逐渐衰减; ②肝内管道结构显示不清; ③肝脏轻至中度肿大, 边缘角圆钝; ④彩色多普勒血流显像提示肝内彩色血流信号减少或不易显示, 但肝内血管走向正常; ⑤肝右叶包膜及横膈回声显示不清或不完整。凡具备第1项和第2~4项之一者即可确诊为弥漫性脂肪肝, 其中具备上述第1项及第2~4项

中1项者为轻度脂肪肝;具备上述第1项及第2~4项中2项者为中度脂肪肝;具备上述第1项及第2~4项中2项和第⑤项者为重度脂肪肝。轻度乙型肝炎的诊断符合《传染病学》<sup>[5]</sup>中的相关标准:病情较轻,可反复出现乏力、头晕、食欲有所减退、厌油、尿黄、肝区不适、睡眠欠佳、肝稍有轻度触痛、可有轻度脾大。部分症状、体征缺如。肝功能指标仅1或2项轻度异常。排除标准:健康志愿者要求常规体检排除心脑血管疾病及肾脏等疾病;所有患者均无其他病毒性肝炎、自身免疫性肝病和遗传性疾病史及药物性等肝脏病史;无糖尿病或甲状腺功能亢进史;无任何影响胰岛素分泌及胰岛素敏感性药物使用史;无恶性肿瘤及其他进展致命性疾病史。

**1.2 观察指标** 所有入组人员均以统一标准检查腹中线皮下脂肪厚度,并在1周内清晨空腹采集血样,使用全自动生化分析仪ADVIA Chemistry XPT检测丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、甘油三酯(triglyceride, TG)、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)。检测时应使用新鲜样本,最长限制时间为采集后2 h,离心前应确保样本完全凝集。

**1.3 皮下脂肪厚度测量** 采用GE LOGIQ E10彩色多普勒超声诊断仪,11 L探头,频率5~12 MHz。患者取去枕直腿仰卧位,嘱平静呼吸后呼气末屏气。取腹部垂直切面,分别于正中脐下2 cm处和右侧锁骨中线与脐下2 cm水平交点处测量皮下脂肪厚度,计算二者平均值为最终结果。控制探头下压力度,使其轻触皮肤且力度均衡,辨别皮肤及腹直肌结构。每一测量点取3次测量值的平均值。所有超

声检查均由同一医生完成,如图1。

**1.4 统计学处理** 所有数据均以SPSS 17.0统计软件进行分析。计量资料(年龄、皮下脂肪厚度、AST、ALT、TG、HDL-C和LDL-C)均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验。性别等计数资料以例数和百分数表示,采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 74例NAFLD患者中男性35例,女性39例,平均 $(48.9 \pm 6.9)$ 岁。86例轻度乙型肝炎合并NAFLD患者中男性37例,女性49例,平均 $(45.4 \pm 8.7)$ 岁。健康对照组(30例)中男性15例,女性15例,平均 $(43.8 \pm 9.3)$ 岁。轻度乙型肝炎对照组(30例)中男性15例,女性15例,平均 $(40.5 \pm 8.7)$ 岁。各组患者性别和年龄的差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.81, P = 0.409; F = 1.258, P = 0.384$ )。

**2.2 肝组织病理图** 根据患者意愿,对部分肝功能异常的患者进行了肝组织活检,其病理图见图2。

**2.3 皮下脂肪厚度及血清实验室检查结果** 各组间皮下脂肪厚度的差异有统计学意义( $F = 210.868, P < 0.001$ ), NAFLD严重程度相同时,合并乙型肝炎组患者皮下脂肪厚度显著低于单纯NAFLD患者( $t = 5.244, P < 0.001; t = 2.341, P = 0.020; t = 5.518, P < 0.001$ ),健康对照组和轻度乙型肝炎对照组间差异无统计学意义( $t = -0.043, P = 0.966$ ),中度NAFLD组与轻度乙型肝炎合并重度NAFLD组间差异无统计学意义( $t = -0.632, P = 0.528$ )。各组间TG和LDL-C水平差异均有统计学意义( $F = 9.883, P < 0.001; F = 3.659, P = 0.001$ )。各组HDL-C水平均在正常范围内,差异无统计学意义( $F = 1.266, P = 0.269$ )。各组间AST和ALT水平差异均有统计学意义( $F = 10.341, P < 0.001$ ;

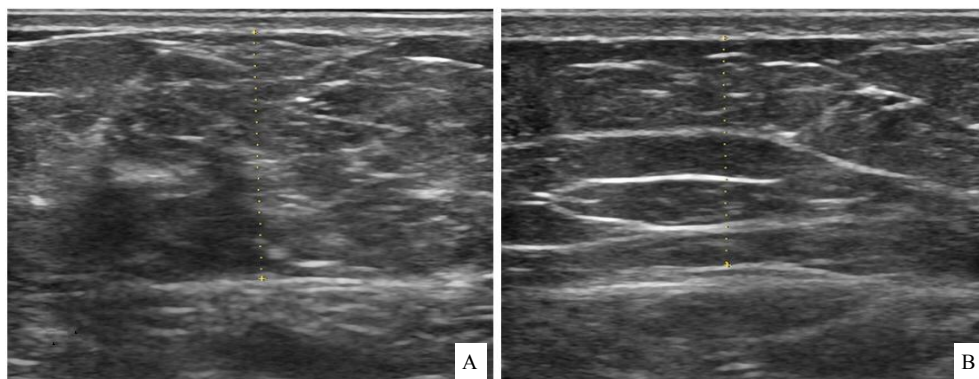


图1 腹部皮下脂肪厚度超声检测

注: A为腹部垂直切面测量腹正中脐下2 cm处皮下脂肪厚度, B为腹部垂直切面测量右侧锁骨中线与脐下2 cm水平交点处皮下脂肪厚度

$F = 18.736$ ,  $P < 0.001$ ), 其中, 健康对照组和轻度乙型肝炎对照组间仅 LDL-C 水平差异有统计学意义 ( $t = 2.641$ ,  $P = 0.009$ ), 中度 NAFLD 组与轻度乙型肝炎合并重度 NAFLD 组间 LDL-C、AST 和 ALT 水平差异有统计学意义 ( $t = 2.026$ ,  $P = 0.044$ ;  $t = 4.102$ ,  $P < 0.001$ ;  $t = 3.797$ ,  $P < 0.001$ )。见表 1。

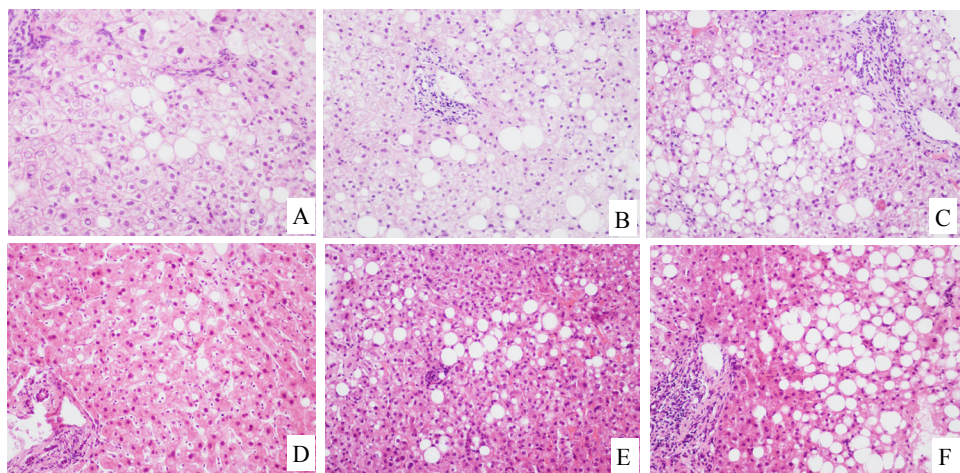


图 2 伴或不伴轻度乙型肝炎的 NAFLD 患者肝脏病理图 (HE 染色,  $\times 20$ )

注: A 为轻度 NAFLD 患者, 5% ~ 15% 肝细胞大泡性脂变, 无纤维化; B 为中度 NAFLD 患者, 20% ~ 30% 肝细胞大泡性脂变, 轻度纤维化; C 为重度 NAFLD 患者, 60% ~ 70% 肝细胞大泡性脂变, 纤维化; D 为轻度乙型肝炎合并轻度 NAFLD 患者, 5% ~ 15% 肝细胞大泡性脂变, 轻度纤维化; E 为轻度乙型肝炎合并中度 NAFLD 患者, 20% ~ 30% 肝细胞大泡性脂变, 轻度纤维化; F 为轻度乙型肝炎合并重度 NAFLD 患者, 60% ~ 70% 肝细胞大泡性脂变, 纤维化

表 1 伴或不伴轻度乙型肝炎的 NAFLD 患者与健康对照、轻度乙型肝炎对照患者皮下脂肪厚度及血清实验室检查结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	皮下脂肪厚度 (mm)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
轻度 NAFLD 组 ( $n = 35$ )	$25.76 \pm 2.66^a$	$1.77 \pm 0.51^a$	$1.51 \pm 0.28$
中度 NAFLD 组 ( $n = 21$ )	$31.79 \pm 2.83^{ac}$	$1.85 \pm 0.58^a$	$1.27 \pm 0.27$
重度 NAFLD 组 ( $n = 18$ )	$37.55 \pm 2.92^a$	$2.20 \pm 0.58^a$	$1.24 \pm 0.33$
轻度乙型肝炎合并轻度 NAFLD 组 ( $n = 42$ )	$22.47 \pm 2.75^a$	$1.42 \pm 0.37^b$	$1.28 \pm 0.26$
轻度乙型肝炎合并中度 NAFLD 组 ( $n = 28$ )	$29.94 \pm 3.31^a$	$1.71 \pm 0.55^a$	$1.31 \pm 0.35$
轻度乙型肝炎合并重度 NAFLD 组 ( $n = 16$ )	$32.36 \pm 2.86^{ac}$	$1.76 \pm 0.43^a$	$1.53 \pm 0.44$
健康对照组 ( $n = 30$ )	$15.50 \pm 2.16$	$1.35 \pm 0.32$	$1.24 \pm 0.32$
轻度乙型肝炎对照组 ( $n = 30$ )	$15.52 \pm 2.43$	$1.44 \pm 0.30$	$1.41 \pm 0.28$
$F$ 值	210.868	9.883	1.266
$P$ 值	$< 0.001$	$< 0.001$	0.269
组别	LDL-C (mmol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)
轻度 NAFLD 组 ( $n = 35$ )	$3.26 \pm 1.36^a$	$43.61 \pm 13.82^a$	$44.21 \pm 13.07$
中度 NAFLD 组 ( $n = 21$ )	$3.04 \pm 0.66^a$	$42.13 \pm 15.29^a$	$47.91 \pm 13.56$
重度 NAFLD 组 ( $n = 18$ )	$3.63 \pm 0.91^a$	$44.30 \pm 13.82^a$	$51.51 \pm 18.84^a$
轻度乙型肝炎合并轻度 NAFLD 组 ( $n = 42$ )	$1.77 \pm 0.56$	$43.72 \pm 11.56^a$	$45.48 \pm 14.50$
轻度乙型肝炎合并中度 NAFLD 组 ( $n = 28$ )	$2.46 \pm 0.70$	$64.34 \pm 20.96^a$	$67.89 \pm 25.31^a$
轻度乙型肝炎合并重度 NAFLD 组 ( $n = 16$ )	$3.02 \pm 1.11^a$	$63.83 \pm 23.63^a$	$58.83 \pm 20.75^a$
健康对照组 ( $n = 30$ )	$2.29 \pm 0.70$	$37.00 \pm 7.39$	$34.84 \pm 9.68$
轻度乙型肝炎对照组 ( $n = 30$ )	$1.70 \pm 0.44$	$38.65 \pm 12.48$	$40.91 \pm 10.25$
$F$ 值	3.659	10.341	18.736
$P$ 值	0.001	$< 0.001$	$< 0.001$

注: 本院正常参考值为 TG  $< 1.7$  mmol/L、HDL  $1.0 \sim 1.6$  mmol/L、LDL-C  $< 2.6$  mmol/L、AST  $15 \sim 40$  U/L、ALT  $9 \sim 50$  U/L; #  $F = 210.868$ , 健康对照组和轻度乙型肝炎对照组间仅 LDL-C 水平差异有统计学意义 ( $t = 2.641$ ,  $P = 0.009$ ); <sup>a</sup> 表示与两组对照组相比, 差异有统计学意义,  $P < 0.05$ ; <sup>b</sup> 表示与两组对照组相比, 差异无统计学意义,  $P > 0.05$ ; <sup>c</sup> 表示中度 NAFLD 组与轻度乙型肝炎合并重度 NAFLD 组相比,  $P > 0.05$



### 3 讨论

全球每年约有2.4亿慢性HBV感染者,因HBV感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和肝癌死亡的患者约有65万<sup>[6,7]</sup>。在我国,由HBV感染引起的肝硬化和肝细胞癌患者的比例分别为60%和80%<sup>[3]</sup>。随着生活水平的提高,世界各个国家和地区NAFLD患者的比例逐年升高<sup>[8-12]</sup>,因而乙型肝炎合并脂肪肝患者的比例也随之增多。部分患者认为只有肥胖者才会被诊断为脂肪肝,然而,本研究显示NAFLD患者腹部皮下脂肪厚度为 $(25.76 \pm 2.66)$  mm,而轻度乙型肝炎患者腹部皮下脂肪厚度为 $(22.47 \pm 2.75)$  mm时已达到轻度NAFLD的超声诊断标准。本文研究结果与相关文献结果<sup>[13,14]</sup>略有差异,考虑可能与年龄、种族及生活节奏等因素引起的代谢差异有关,尚需进一步验证。

本研究还表明,随着NAFLD程度的加重,皮下脂肪层厚度增加,不同程度NAFLD患者皮下脂肪厚度也有统计学差异,中度NAFLD组与轻度乙型肝炎合并重度NAFLD组患者皮下脂肪厚度的差异无统计学意义,这提示轻度乙型肝炎可能加重NAFLD的进展。HBV感染可引起肝脏脂质代谢异常<sup>[15]</sup>,陈娟等<sup>[16]</sup>通过建立HepG2/HBx细胞模型,表明HBx-LXR $\alpha$ -SREBP-1/FAS信号转导通路可能参与了调节脂质代谢相关基因的转录和表达,可能是引起肝细胞脂肪变的重要分子机制之一。王荣荣<sup>[17]</sup>认为,轻度乙型肝炎合并NAFLD时,肝细胞脂质代谢失衡而导致脂肪变性,推测CHB的炎症反应因子TNF- $\alpha$ 通过促进TGF- $\beta$ 1分泌,进一步加速CHB患者肝脏脂肪变性。本研究结果与上述报道相符。此外,NAFLD的存在也会影响乙型肝炎的疗效,有研究表明,乙型肝炎合并NAFLD患者的抗病毒治疗效果较差<sup>[8]</sup>,其脂联素水平升高,HBV不易被清除<sup>[18]</sup>。韩玉香等<sup>[19]</sup>通过观察健肝降脂丸联合干扰素治疗乙型肝炎合并NAFLD的疗效,发现联合治疗组血脂降低较明显,且HBV DNA阴转率提高,认为乙型肝炎患者由于肝内微循环出现障碍,肝细胞缺血缺氧,导致肝脏内脂肪酸氧化分解减少,从而使脂蛋白、甘油三酯与载脂蛋白的合成或输出减少,进而导致NAFLD;而脂质的存在可能干扰机体对HBV的免疫应答反应,加快慢性病毒性肝炎的进程。大量脂肪沉积于肝细胞会引起肝细胞功能紊乱,使肝脏正常结构遭到破坏。肝脏是脂蛋白合成的重要场所,乙型肝炎患者正常肝细胞减少,影响甘油三酯和脂蛋白的合成,从而引起极低密度脂蛋白合成和排泄障碍,进而造成肝脏脂肪变。王艳玲等<sup>[20]</sup>研究表明,乙型肝炎合并NAFLD患者HBV DNA阴转率显著低于单纯乙型肝炎组,考虑原因可能是脂肪沉积

干扰了肝细胞的正常代谢功能及免疫功能。同时,脂质成分的沉积使药物与肝细胞表面的接触面积减小,结合位点减少,肝脏对抗病毒药物的敏感性亦降低,这也是目前CHB抗病毒治疗效果不理想的原因之一;其次,亦可能是肝脏脂质的沉积改变了HBV的生存环境,或是与长期治疗引起HBV突变,对药物靶点耐受有关<sup>[21]</sup>,联合用药也许能够降低HBV突变率。

本研究中不同严重程度NAFLD患者TG、LDL-C水平高于轻度乙型肝炎合并NAFLD患者,与文献<sup>[22]</sup>结果相符,而HDL-C差异无统计学意义,提示HBV可能抑制血脂水平。NAFLD的形成机制与遗传和胰岛素抵抗有关<sup>[23]</sup>,胰岛素抵抗使胰岛素抑制脂肪组织分解的作用减弱,脂肪分解增加,游离脂肪酸释放增多,导致肝脏合成TG和LDL-C增加,肝细胞发生脂肪变性,血清中相应指标升高<sup>[24]</sup>。有研究表明,CHB合并NAFLD患者血清TGF $\beta$ 1水平与TNF- $\alpha$ 浓度呈正相关<sup>[25]</sup>,可能原因是TNF- $\alpha$ 通过上调脂质合成的关键因子SREBP-1c mRNA的表达,使游离脂肪酸及TG合成增加。这一观点与本研究结果相符,本研究提示NAFLD及轻度乙型肝炎合并重度NAFLD患者的TG合成亦增加。

本研究根据NAFLD严重程度及是否合并轻度乙型肝炎进行分组,各组间比较能够将不同类型患者各指标的差异更明确地表现出来,增加了由于脂肪沉积引起皮下脂肪厚度改变的敏感性。为了提高严谨性,本文设立了两组对照组,两组对照组间各检测指标差异均无统计学意义,考虑可能与对照组均为轻度乙型肝炎患者有关。本研究纳入的患者均未对职业、年龄、性别、种族、地域及生活方式等因素进行限制,因而NAFLD的诊断会存在一定的差异,引起皮下脂肪厚度的差异。

本研究表明,皮下脂肪厚度为2~3 cm时,超声已诊断为NAFLD,除上述提及的HBx-LXR $\alpha$ -SREBP-1/FAS信号转导通路等影响因素外,也可能与脂肪代谢途径有关。不同部位脂肪代谢途径不同:内脏脂肪血供与神经支配均较丰富,主要经门静脉回流入肝脏,内脏脂肪代谢产生的游离脂肪酸和脂肪因子是肝脏脂代谢的主要来源;而腹部皮下脂肪代谢则通过体静脉回流,且腹前壁的皮下脂肪组织较其他皮下脂肪组织具有更高的TG吸收率和游离脂肪酸释放率<sup>[26]</sup>。

患者的自我健康管理意识是控制疾病不可缺少的重要因素,合理运动、饮食,作息规律,保持乐观的心态对乙型肝炎合并NAFLD的临床治疗具有重要意义<sup>[14]</sup>。NAFLD的发生与生活 and 饮食习

惯关系密切,良好的饮食和生活习惯可有效预防NAFLD。乙型肝炎是传染性疾病,其慢性病程会不同程度加重患者的心理负担,专业的心理疏导和基础知识的宣教有助于患者正确认识疾病,树立战胜疾病的信心。

总之,无论是NAFLD患者或是乙型肝炎合并NAFLD患者,血脂、ALT及AST均存在不同程度的异常,提示脂肪肝和HBV感染均是造成肝功能损伤的因素。许多研究也表明,二者可协同加速肝脏的纤维化进程,二者同时存在较任一因素单独作用对肝功能损伤更大<sup>[15,19,20,25,27]</sup>。NAFLD与轻度乙型肝炎合并NAFLD患者皮下脂肪的厚度均随着NAFLD程度的加重而增大,且不论轻度、中度还是重度NAFLD,轻度乙型肝炎合并NAFLD的皮下脂肪厚度均低于单纯NAFLD患者,再次提示HBV感染加重NAFLD的进展。皮下脂肪厚度仅2~3 cm时,超声已诊断为轻-中度脂肪肝。这提醒我们,并非肥胖者才会被诊断为脂肪肝,尤其是乙型肝炎患者,由于HBV感染引起肝脏脂质代谢发生异常,同时脂质代谢异常又改变了肝脏本身的微环境,使肝功能损伤更加严重。无论是无任何症状的HBV携带者或仅有轻微症状的乙型肝炎患者,均应提高保健意识,定期体检,对于潜在的NAFLD做到早预防、早发现、早治疗。

#### 参考文献

- [1] 秦成勇, 韩国庆. 我国乙型肝炎的发病现状及治疗进展[J]. 医学研究杂志, 2007, 36(1): 22-24.
- [2] Xu C, Chen Y, Xu L, et al. Serum complement C3 levels are associated with nonalcoholic fatty liver disease independently of metabolic features in Chinese population[J]. Sci Rep, 2016, 4(31): 23279.
- [3] 袁叶飞, 胡祥宇, 欧贤红, 等. 赶黄草对体外诱导的酒精性脂肪肝细胞的影响[J]. 泸州医学院学报, 2013, 6(1): 35-38.
- [4] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2006年2月修订)[J]. 现代消化及介入诊疗, 2007, 12(4): 266-268.
- [5] 李兰娟, 任红. 传染病学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 35.
- [6] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity[J]. Vaccine, 2012, 30(12): 2212-2219.
- [7] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [8] Wang CC, Tseng TC, Kao JH. Hepatitis B virus infection and metabolic

- syndrome: Fact or fiction?[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(1): 14-20.
- [9] Kawanaka M, Nishino K, Nakamura J, et al. Quantitative levels of hepatitis B virus DNA and surface antigen and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B receiving long-term nucleos(t)ide analogue therapy[J]. Liver Cancer, 2014, 3(1): 41-52.
- [10] 李婕. 亚洲地区非酒精性脂肪性肝病的流行病学特点[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(12): 2515-2519.
- [11] 牛海艳, 李海, 丁玉平. 非酒精性脂肪性肝病的治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(2): 433-437.
- [12] Sohn W, Paik YH, Kim JM, et al. HBV DNA and HBsAg levels as risk predictors of early and late recurrence after curative resection of HBV related hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(7): 2429-2435.
- [13] Santos S, Gaillard R, Oliveira A, et al. Associations of infant subcutaneous fat mass with total and abdominal fat mass at school-age: the generation R study[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2016, 30(5): 511-520.
- [14] Lee SH, Kim D, Baek MY, et al. Abdominal subcutaneous fat thickness measured by ultrasonography correlates with hyperlipidemia and steatohepatitis in obese children[J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2015, 18(2): 108-114.
- [15] 刘占英. 乙肝合并脂肪肝患者自我健康管理效果分析[J]. 河南医学研究, 2016, 25(2): 250-252.
- [16] 陈娟, 沈薇, 程文会, 等. 乙型肝炎病毒X蛋白对HepG2细胞脂代谢相关基因表达的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(10): 768-773.
- [17] 王荣荣. TGFβ1及TNF-α与慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝关系的研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2011.
- [18] 陈阳琴, 丁惠国. 脂肪性肝病对慢性乙型肝炎疾病进展及抗病毒应答的影响[J]. 北京医学, 2014, 36(24): 1050-1052.
- [19] 韩玉香, 刘国旺, 钱静, 等. 健肝降脂丸联合干扰素治疗慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 天津医药, 2014, 42(6): 610-612.
- [20] 王艳玲, 张冰, 李炳庆, 等. 脂肪肝对HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者疗效的影响[J]. 中国当代医学, 2016, 23(33): 23-26.
- [21] Yao GB, Zhu M, Cui ZY, et al. A 7-year study of lamivudine therapy for hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B patients in China[J]. J Dig Dis, 2009, 10(2): 131-137.
- [22] 江宇泳, 叶永安, 刘遥. 慢性乙型肝炎合并脂肪肝的临床特征[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(2): 154-157.
- [23] Alisi A, Carsetti R, Nobili V. Pathogen or damage associated molecular patterns during nonalcoholic fatty liver disease development[J]. Hepatology, 2011, 54(5): 1500-1502.
- [24] 韩宝玲. 非酒精性脂肪肝的发生与发展[J]. 临床误诊误治, 2007, 20(5): 80-81.
- [25] Kim K, Kim KH, Kim HH, et al. Hepatitis B virus X protein induces lipogenic transcription factor SREBP1 and fatty acid synthase through the activation of nuclear receptor LXRα[J]. Biochem J, 2008, 16(2): 219-230.
- [26] Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity?[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2012, 19(2): 81-87.
- [27] 常建东, 郭争捷, 陈小燕, 等. 慢性乙型肝炎及其合并脂肪肝患者各级纤维化声触诊组织量化技术测值的对比研究[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2018, 16(1): 51-52.

收稿日期: 2019-06-08

韩晶, 孟繁坤, 胡星. 轻度乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病与单纯非酒精性脂肪性肝病患者皮下脂肪厚度、肝功能及血脂的差异性研究[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(4): 67-72.