

慢性丙型肝炎患者伴发代谢综合征的危险因素

巩雪俐^{1,2}, 张锦前¹, 凌伟¹, 陈凤欣¹, 成军¹ (1.首都医科大学北京地坛医院 传染病研究所, 北京 100015; 2.新疆医科大学, 乌鲁木齐 830054)

摘要:目的 对慢性丙型肝炎(CHC)患者伴发代谢综合征(MS)的危险因素进行分析,并探讨其发生的危险因素。方法 根据MS诊断标准将未接受过抗病毒治疗的40例CHC患者分为MS组(14例)和非MS组(26例)。比较两组间一般情况、HCV基型、病毒载量、肝脏脂肪变性及严重程度、肝脏酶学指标、糖代谢相关指标、脂代谢相关指标等。结果 两组人群在性别、年龄、BMI、腰臀比、CHO、FFA、瘦素、肝脏脂肪变性程度、HCV病毒载量及基型等方面无显著性差异($P > 0.05$)。MS组FPG、TG的水平明显高于非MS组($P < 0.05$),而ALT、AST、FINS、HOMA-IR、HOMA- β 、ADI则明显低于非MS组($P < 0.05$)。结论 CHC患者伴发MS与胰岛素抵抗及糖类、脂类代谢因素密切相关,与病毒本身无明确相关性。胰岛素抵抗可能是CHC患者伴发MS发病机制的中心环节。

关键词: 慢性丙型肝炎; 代谢综合征

Viral and host factors of metabolic syndrome in chronic hepatitis C patients

GONG Xue-li^{1,2}, ZHANG Jin-qian¹, LING Wei¹, CHEN Feng-xin¹, CHENG Jun¹ (1. Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2. Xinjiang Medical University, Wulumuqi 830054, China)

Abstract: Objective To investigate the viral and host factors of metabolic syndrome in chronic hepatitis C patients and explore its risk factors. **Methods** Forty patients were divided into two groups depending on the diagnose of metabolic syndrome: group with MS (14 patients) and group without MS (26 patients). Two groups were compared in terms of gender, age, BMI, liver enzymes (ALT, AST), FPG, FINS, HOMA-IR, HOMA- β , cholesterol, triglyceride, FFA, leptin, ADI, HCV genotype and hepatosteatosis. **Results** No significant difference was found in the positivity of gender, mean age, BMI, waist/hip ratio, cholesterol, FFA, leptin, genotype, degree of hepatosteatosis between the two groups ($P > 0.05$). In group of chronic hepatitis C with MS, FPG and TG were significantly higher than those in the group without MS ($P < 0.05$). However, in the group of chronic hepatitis C with MS, ALT, AST, FINS, HOMA-IR, HOMA- β and ADI were significantly lower than those in the group without MS ($P < 0.05$). **Conclusions** Metabolic syndrome in chronic hepatitis C patients is correlated with insulin resistance, glycometabolism and lipid metabolism, but not correlated with virus. Insulin resistance may be the key link of pathogenesis to MS in patients with chronic hepatitis C.

Key words: Chronic hepatitis C; Metabolic syndrome

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是多种病态组合现象的一个名称。随着生活方式和生活

结构的明显变化,MS已成为普遍存在于人类的一个现象,我国MS的发病率为15.1%,已经成为威胁人体健康的重要因素^[1,2]。MS的发病机制十分复杂,遗传和环境因素的相互作用对MS发病有重要

基金项目: 国家自然科学基金项目(N0: 30600524)
通讯作者: 成军 Email: cj@genetherapy.com.cn

影响。目前研究主要集中在腹型肥胖、脂毒性作用和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)等几个方面。

近年来,国内外相关的临床研究资料证实,肝炎病毒慢性感染与2型糖尿病、脂肪肝等代谢性疾病的发生、发展密切相关,HCV感染与糖尿病的发生、移植后糖尿病、地中海贫血患者伴发糖尿病或糖代谢紊乱都有相关性。而且,CHC的发病机制之一就是肝脏脂肪变性,其合并脂肪肝和糖尿病的发病率极高,这都提示CHC也是一种代谢性疾病。本研究选取40例CHC患者,比较有无MS两组间相关病例资料,分析CHC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。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选择符合条件的40例CHC患者为研究对象。男性34例,女性6例,年龄18~59岁,平均年龄(38.35 ± 10.75)岁。其中MS组14例,非MS组26例。患者入院时未接受过抗病毒治疗且符合CHC诊断并行肝活检检查。

1.2 患者的纳入与排除标准 CHC诊断标准采用2000年《病毒性肝炎防治方案》。MS诊断依据2004年《中国糖尿病指南》标准,即符合以下(1)~(4)中3个或全部者:(1)超重或肥胖:体重指数 $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$;(2)高血糖:空腹血糖 $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ (110 mg/dl)和(或)糖负荷后血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ (140 mg/dl),和(或)已确诊为糖尿病并治疗者;(3)高血压:舒张压/收缩压 $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$,和(或)已确诊为高血压并治疗者;(4)血脂紊乱:空腹TG $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ (150 mg/dl),和(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。

1.3 主要试剂及方法 HITACHI 7060型自动生化分析仪测定空腹血糖(FPG),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。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。4℃条件下分离血清并用酶法测定FFA。ADI ELISA试剂盒测定ADI水平。瘦素放射免疫分析盒测定瘦素水平。丙型肝炎病毒标志物检测应用微粒子方法,试剂由美国雅培公司提供。HCV RNA检测应用荧光定量PCR方法,深圳匹基公司提供试剂($< 5 \times 10^2$ 拷贝/ml为阴性)。

1.4 影响因素收集 肝脏酶学指标(ALT、AST);糖代谢相关指标(FPG、FINS、HOMA-IR、HOMA- β);脂代谢相关指标(TG、CHO、FFA、瘦素、ADI);HCV基型、病毒载量等病毒学相关指标;肝脏脂肪变性及严重程度;性别、年龄、体重指数(BMI)、腰臀比等一般情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 13.0软件统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 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。对经变换后各组分方差仍不齐的数据,采用Kruskal-Wallis秩和检验。

2 结果

2.1 两组患者一般情况的比较分析 两组患者的年龄、体重指数、性别、腰臀比、腰围、臀围差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者一般情况比较

	年龄(岁)	体重指数(BMI)	腰臀比	腰围(cm)	臀围(cm)	性别	
						男性	女性
MS组($n=14$)	40.29 \pm 9.78	26.95 \pm 3.99	0.84 \pm 0.05	78.50 \pm 9.40	93.21 \pm 11.95	14	0
非MS组($n=26$)	37.31 \pm 11.28	23.91 \pm 4.05	0.84 \pm 0.05	77.38 \pm 12.87	92.27 \pm 16.17	20	6
P	0.518	0.487	0.914	0.365	0.331	0.051	

2.2 两组患者HCV基型比较分析 通过套式RT-PCR方法及测序分析40例患者HCV基型后发现,其中基型I型29例,基型II型9例,基型III型2例。MS组(14例)中基型I型10例,基型II型3例,基型III型1例, $P = 0.899$ 。MS组和非MS组在HBV基型方面,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 两组患者肝脏脂肪变性及严重程度比较分析 根据肝脏脂肪变性的程度将其分为无脂肪变 ($< 5\%$)、轻度脂肪变 ($5\% \sim 29\%$)、中度脂肪变 ($30\% \sim 70\%$)、重度脂肪变 ($> 70\%$) 四种^[3]。非MS组(26例)中有4例无脂肪变、11例轻度脂肪变、7例中度脂肪变、4例重度脂肪变; MS组(14例)中有3例无脂肪变、5例轻度脂肪变、3例中度脂肪变、3例重度脂肪变, $P = 0.182$, 两组在肝脏脂肪变程度方面,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 两组患者生化指标的比较分析 MS组患者的FPG、TG的水平明显高于非MS组 ($P < 0.05$), 而MS组患者的ALT、AST、FINS、HOMA-IR、HOMA- β 、ADI的水平明显低于非MS组。两组人

群的组织生化指标CHO、FFA、瘦素, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表2、3、4。

3 讨论

随着代谢综合征这一概念的提出及其诊断标准的确定, 人们认识到脂肪肝和2型糖尿病都是MS的部分表现。大量研究证实, HBV、HCV均与MS密切相关。我国HCV慢性感染是最常见的慢性肝脏疾病的病种之一, 研究资料^[4,5]提示其与2型糖尿病的发病存在明确相关性, CHC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。另外有资料显示, HCV感染与2型糖尿病的关系比HBV感染更加密切。基本上可以认定HCV感染是诱发2型糖尿病的原凶之一。

目前有学者认为, 脂肪组织既是能量储存中心, 又具有强大的内分泌功能, 可分泌多种激素如脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)以及众多细胞因子(如TNF- α 、某些白细胞介素)、血管活性分子(如血管紧张素原、PAI-1、NO)和脂质成分如前列腺素等, 这些脂肪因子通过内分

表2 两组患者肝脏酶学指标比较

	ALT (U/L)	AST (U/L)
MS组 ($n=30$)	171.57 \pm 209.46	69.71 \pm 48.74
非MS组 ($n=59$)	428.19 \pm 619.97	203.58 \pm 315.12
P	0.015	0.010

表3 两组患者糖代谢相关指标比较

	FPG (mmol/L)	FINS (IU/L)	HOMA-IR	HOMA- β
MS组 ($n=30$)	5.37 \pm 1.59	7.85 \pm 1.05	1.55 \pm 0.23	31.93 \pm 5.65
非MS组 ($n=59$)	4.54 \pm 0.73	13.25 \pm 2.62	2.85 \pm 0.75	53.81 \pm 17.88
P	0.006	0.007	0.003	0.005

表4 两组患者脂代谢相关指标比较

	CHO (mmol/L)	TG (mmol/L)	FFA (mmol/L)	瘦素 (ng/ml)	ADI (μ g/ml)
MS组 ($n=30$)	4.60 \pm 0.73	2.19 \pm 1.58	0.80 \pm 0.15	10.62 \pm 2.35	5.17 \pm 1.17
非MS组 ($n=59$)	3.55 \pm 0.95	1.20 \pm 0.65	1.17 \pm 0.26	1.94 \pm 1.54	11.75 \pm 4.55
P	0.160	0.011	0.132	0.054	0.000

泌、旁分泌和自分泌途径参与维持机体众多生理功能,包括调节胰岛素作用、糖脂代谢和能量平衡,调节血管活性、血压、免疫、炎症反应及凝血机制,共同维护内环境的稳定。

本研究结果表明CHC患者与机体代谢的酶学指标、糖类、脂类代谢等因子密切相关(尤以糖代谢因子相关性更为显著)。由此,笔者认为CHC患者所存在的胰岛素抵抗与MS密切相关,很可能是CHC患者伴发MS的一个重要组分。肝炎病毒慢性感染引发MS的作用机制复杂,大致可总结为如下几方面:病毒本身的直接作用;引起炎症反应及炎症因子水平改变;引发胰岛素抵抗;引发肝脏脂肪变性;影响代谢途径中各种相关因子,如相关酶类、调节代谢途径相关激素、与胰岛素受体结合及作用过程等。最终,在这些因子的相互促进及相互作用下,肝炎病毒慢性感染导致糖类、脂类代谢紊乱。还有研究表明^[6],如果认为MS与HCV患者的疾病进展存在关联,即胰岛素抵抗与非炎症活动间的关系。HCV相关的胰岛素抵抗分为两类,即代谢性因子相关的以及基因3型HCV直接作用的结果^[7]。

综上所述,本研究拓宽了对MS与慢性HCV感染相关性的认识,同时对临床探讨合并脂代谢及糖代谢紊乱的CHC患者的预后、抗病毒治疗疗效与血糖控制水平的关系等提出了新的课题和挑战。

参考文献

- [1] Tsang SW, Ng WF, Wu BP, et al. Predictors of fibrosis in asian patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol,2006,21:116-121.
- [2] Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study[J]. Hepatology,2005,42:44-52.
- [3] Jonsson JR, Moschen AR, Hickman IJ, et al. Adiponectin and its receptors in patients with chronic hepatitis C[J]. J Hepatol,2005,43:929-936.
- [4] Custro N, Corroccio A, Ganci A, et al. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatic and liver cirrhosis[J]. Diabetes Metab,2001,27:476-481.
- [5] 程艳冬, 孙子林. 糖尿病与丙型肝炎病毒感染[J]. 国外医学内分泌学分册,2002,22:8-11.
- [6] Guglielmi V, Tutino M, Guerra V. Hepatitis C virus and type 2 diabetes mellitus[J]. Minerva Med,2007,98:1-4.
- [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[J]. Hepatology,2001,33:1358-1364.

收稿日期: 2009-07-06

• 健康园地 •

乙型肝炎抗病毒治疗的一些知识

在抗病毒治疗过程中,目前临床使用的有两大类的药物,一类是干扰素,另一类是口服的核苷(酸)类似物的。干扰素抗病毒治疗的疗效相对于口服的药物来说,HBeAg的阴转、HBeAg血清学转换的比率比口服的要高一些。在干扰素抗病毒治疗时经常把HBeAg血清学转换作为一个首要的考察指标,进行临床疗效的考评。临床资料表明,如聚乙二醇化干扰素a-2b,治疗一年、停药半年,大概有41%的患者HBeAg能够阴转,其中36%能够出现HBeAg血清学转换,这是目前治疗的一个结果。核苷酸类似物达不到这样的水平,抗病毒治疗最明显的指标是HBV DNA病毒载量的变化,这是临床医生关注的第一类的指标。从长期的临床流行病学调查的结果中发现,HBeAg阳性的患者,如果能够实现阴转,连续观察五年或者更长的时间,有一半的患者是可以实现表面抗原的阴转,但是如果经过抗病毒治疗HBeAg始终是阳性的,表面抗原转阴的几率就小多了。在抗病毒治疗过程中,追求HBeAg的阴转,并不是它的本身,是随后而来的表面抗原的阴转和最终病毒的清除和机体的康复。