

乙型肝炎病毒对乙肝患者血脂水平的影响及其临床意义探讨

高鹏¹,肖萍¹,杨彦麟¹,赵桂玲²,何强¹,魏喜生¹,王立明¹,周萍¹,陈青锋¹,周伟¹

(¹兰州大学第一医院传染病研究室,²肾病科,甘肃 兰州 730000)

[摘要] 目的:评价不同载量的乙型肝炎病毒对乙肝患者血脂水平的影响。方法:采用全自动生化分析仪检测412例慢性乙型肝炎患者的肝功、肾功、血脂、血糖等指标,采用荧光定量PCR检测被测者的病毒载量,采用全自动血凝仪检测血浆凝血酶原活动度(PTA)。结果:协方差分析提示在轻度、中度、重度慢性乙型肝炎组中,不同病毒载量的乙型肝炎病毒对血脂水平[胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]无影响或影响甚微。在慢性重型肝炎组中,不同载量的乙型肝炎病毒对血脂水平有明显影响。同时多元线性回归分析显示重型肝炎组中血脂水平主要受病毒载量(IgDNA)、PTA、白蛋白(ALB)等的影响。结论:不同载量的乙型肝炎病毒对血脂水平的影响在各个病变阶段是不同的,通过动态观察血脂水平和病毒载量,可以了解机体的免疫状况以及乙型肝炎病毒在机体病理性免疫反应中所发挥的作用。

[关键词] 慢性乙型肝炎;血脂;病毒载量;免疫

[中图分类号] R512.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)08-1122-04

doi:10.7655/NYDXBNS20130818

Effects of different load of hepatitis B virus on the serum lipids in chronic hepatitis B patients

Gao Peng¹, Xiao Ping¹, Yang Yanling¹, Zhao Guiling², He Qiang¹, Wei Xisheng¹, Wang Liming¹, Zhou Ping¹, Chen Qingfeng¹, Zhou Wei¹

(¹Institute of Infection, ²Department of Nephropathy, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect of different load of hepatitis B virus on the serum lipids in chronic hepatitis B patients. **Methods:** The liver function parameters, the renal function parameters and the serum glucose of 412 hepatitis B patients were measured by automatic biochemical analyzer, the hepatitis B virus load were measured by quantitative PCR and the plasma prothrombin activity(PTA) were detected by automatic coagulometer. **Results:** The covariance analysis suggested that hepatitis B virus has no effect on the serum lipids (cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol) or the effect is negligible in the mild, moderate, severe chronic hepatitis B patients groups. While in the hepatic failure group, the hepatitis B virus has a significant effect on the serum lipids. The multiple linear regression analysis showed that the serum lipids in the hepatic failure group was mostly affected by the viral load (IgDNA), PTA, albumin. **Conclusion:** The different load of hepatitis B virus had different effect on the serum lipids in different stage of chronic hepatitis B patients. Through dynamic observation of lipid levels and viral load, we can understand the body immune status, as well as the role of hepatitis B virus in the body pathological immune response.

[Key words] chronic hepatitis B; serum lipids; virus load; immune

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(8): 1122-1125]

大量文献显示在慢性乙型肝炎患者中,血脂水平可以反映肝脏功能受损的情况^[1-2]。同时近年来有大量研究证实病理性免疫反应是慢性乙型肝炎患者的发病机制之一^[3],特别是在重症肝炎中,机体可能存在病理性“二次打击”理论^[4]。但是目前罕见有文献报道乙型肝炎病毒载量对慢性乙型肝炎患者血脂水平的影响。本文通过探讨不同载量

的乙型肝炎病毒 HBV-DNA 对乙肝患者血脂水平的影响,从而反映在不同病变阶段病毒载量对肝功的损害。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2009 年 1 月~2011 年 4 月兰州大学第一

医院门诊和住院的确诊为慢性乙肝的患者 412 例,男 305 例,女 107 例,年龄 18~60 岁。其中轻度 161 例,中度 78 例,重度 87 例,重型肝炎患者 86 例(均为慢性重型肝炎患者)。慢性乙肝的诊断符合 2010 年慢性乙型肝炎防治指南标准^[5],同时排除甲、丙、丁、戊型肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝炎、妊娠期妇女、有过抗病毒治疗的患者以及上消化道出血、其他心血管、肾脏等重大脏器病变患者。

1.2 方法

采用普通干燥管抽取被测者清晨空腹血,37℃ 水浴箱温浴 0.5 h 后离心,取上清液,用日本 OLYMPUS 公司 AU900 型全自动生化分析仪进行检测,荧光定量 PCR 分析仪检测病毒载量。所有检测均于抽血后 2 h 内完成。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间均数比较采用方差分析,多因素分析采用多元线性回归进行统计

学分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病变阶段病毒载量对慢性乙肝患者血脂水平的影响

首先将 412 例慢性乙肝患者按临床症状及凝血酶原活动度(PTA)分为轻度($PTA > 70$)、中度($70 \geq PTA > 60$)、重度($60 \geq PTA > 40$)、重型肝炎($PTA \leq 40$)4 组。按 HBV 载量分为:低复制组 $HBV-DNA < 4.0$ lg 拷贝/ml,中复制组 $4.0 \text{ lg 拷贝/ml} \leq HBV-DNA < 6.0$ lg 拷贝/ml,高复制组 $HBV-DNA \geq 6.0$ lg 拷贝/ml。分别观察在不同组别中 HBV 载量对血脂水平[胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]的影响。结果见表 1~4,可见在慢性乙型肝炎患者轻度、中度甚至重度组,病毒载量对血脂水平影响较弱或无影响。而在重症肝炎患者中,病毒载量对血脂有明显影响,随着病毒载量的增加,CHOL、TG、HDL-

表 1 慢性乙型肝炎轻度($PTA > 70$)患者病毒载量与血脂水平的协方差分析

Table 1 The covariance analysis between virus load and the serum lipids in the mild chronic hepatitis B patients groups
(mmol/L, n=161)

HBV-DNA(lg 拷贝/ml)	n	CHOL	TG	HDL-C	LDL-C
<4.0	69	3.47±1.15	1.20±0.70	1.06±0.42	2.01±0.85
4.0-6.0	54	3.22±0.93	1.14±0.64	1.05±0.25	1.78±0.71
≥6.0	38	3.47±1.09	1.06±0.44	1.13±0.39	1.93±0.81
F 值		0.962	0.633	0.671	1.293
P 值		0.379	0.528	0.509	0.278

表 2 慢性乙型肝炎中度($70 > PTA > 60$)患者病毒载量与血脂水平的协方差分析

Table 2 The covariance analysis between virus load and the serum lipids in the moderate chronic hepatitis B patients groups
(mmol/L, n=78)

HBV-DNA(lg 拷贝/ml)	n	CHOL	TG	HDL-C	LDL-C
<4.0	24	3.03±0.68	1.21±0.78	1.00±0.34	1.72±0.59
4.0-6.0	28	3.15±1.46	1.00±0.64	0.99±0.44	1.91±1.34
≥6.0	26	2.81±0.69	1.04±0.59	0.87±0.29	1.50±0.58
F 值		0.448	0.452	0.629	0.815
P 值		0.638	0.639	0.551	0.462

表 3 慢性乙型肝炎重度($60 > PTA > 40$)患者病毒载量与血脂水平的协方差分析

Table 3 The covariance analysis between virus load and the serum lipids in the severe chronic hepatitis B patients groups
(mmol/L, n=87)

HBV-DNA(lg 拷贝/ml)	n	CHOL	TG	HDL-C	LDL-C
<4.0	28	2.32±1.04	0.72±0.30	0.80±0.35	1.23±0.59
4.0-6.0	33	2.14±0.86	0.85±0.44	0.74±0.32	1.19±0.50
≥6.0	26	2.15±0.43	0.69±0.23	0.73±0.30	1.06±0.28
F 值		0.357	1.635	0.252	0.888
P 值		0.725	0.211	0.782	0.408

C、LDL-C 均降低,差异有统计学意义。

2.2 重型肝炎患者中年龄、性别、肝功、肾功、血糖、病毒载量等各因素与血脂水平之间的多重线性回归分析

在上一步结果的基础上进一步将 86 例慢性重型肝炎患者的血脂水平各参数 CHOL、TG、HDL、LDL 分别作为应变量,把年龄、性别、PTA、肝功能(TP、ALB、GLB、AST、ALT、TbIL、DbIL、IbIL、ALP、GGT)、肾功能

(BUN、CREA、URIC)、血糖 (GLU)、IgDNA 这 18 项反映慢性乙型肝炎患者生理、病理的指标作为自变量,运用多重线性回归分析中的逐步回归法进行分析。按 $P \leq 0.05$ 为引入水准, $P \geq 0.1$ 为剔除标准,建立方程,并对该方程进行 F 检验,检验方程是否有效。同时对各个方程中的偏回归系数进行 t 检验。结果见表 5,可见在多元线性回归分析中,重型肝炎患者的血脂水平主要受 IgDNA、PTA、ALB 等影响。

表 4 重型肝炎组患者病毒载量与血脂水平的协方差分析

Table 4 The covariance analysis between virus load and the serum lipids in the hepatic failure groups

HBV-DNA(Ig 拷贝/ml)	n	CHOL	TG	HDL-C	LDL-C
<4.0	28	2.21±1.43	0.71±0.62	0.68±0.18	1.12±0.17
4.0~6.0	30	1.60±1.19 ^a	0.52±0.14 ^a	0.55±0.15 ^a	1.08±0.13
≥6.0	28	1.57±1.19 ^a	0.51±0.13 ^a	0.43±0.18 ^{ab}	0.90±0.26 ^{ab}
F 值		12.58	5.958	4.085	6.296
P 值		0.000	0.007	0.023	0.004

与低复制组比较,^a $P < 0.05$;与中复制组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 5 重型肝炎患者各主要生理、病理参数与血脂水平之间的多重线性回归分析

Table 5 The multiple linear regression analysis between the main physiological, pathological parameters of the hepatic failure patients and the serum lipids

	回归方程	F 值	P 值
CHOL	CHOL=1.014-0.174 IgDNA +0.019 PTA	18.505	0.000
TG	TG=0.668-0.106 IgDNA+0.017 PTA	8.221	0.001
HDL-C	HDL-C=0.325+0.009ALB-0.060 IgDNA +0.010 PTA	8.870	0.000
LDL-C	LDL-C=0.692+0.021ALB-0.096 IgDNA	57.973	0.000

3 讨论

肝脏是脂肪合成、储存、代谢的重要器官。大量文献证实在慢性乙型肝炎患者中,随着肝功能的损害,血脂水平可出现下降,两者之间具有相关性。血脂水平可以反映肝脏的功能^[6-7]。同时近年来研究发现慢性乙型肝炎的发病与病理性免疫反应密切相关。特别是重型肝炎的发病机制目前大多数研究认为与病理性免疫反应的“二次打击”理论密切相关^[8-9]。

在本文的研究中可见病毒载量对慢性乙型肝炎患者血脂水平的影响在不同病变阶段是不同的。在轻度、中度、重度慢性乙型肝炎患者中,病毒载量对血脂水平无影响或影响很小。但是在慢性重型肝炎患者中,病毒载量对血脂水平有显著性影响。就其原因可能认为是:在轻度、中度、重度慢性乙型肝炎患者中,病理性免疫反应与病毒载量关系不密切,病毒载量并不是影响病理性免疫反应的主要指标,此时部分患者可能处于免疫耐受期,即病毒载量虽高,

但机体对病毒耐受,肝功能影响不大,脂肪合成、储存和代谢并没有受到明显影响,血清中脂肪水平也未发生明显变化^[10],此时血脂水平主要与肝功能有关,而与病毒载量关系不密切。

但在重型肝炎患者中,病毒载量与血脂水平的变化有明显的相关性,这可能与重型肝炎的发病机制密切相关。目前一般认为重型肝炎的发病机制与慢性乙型肝炎有所不同,在重型肝炎时,机体对入侵病毒发生强烈的免疫反应,致使肝细胞大片坏死,并释放出大量的细胞因子(IL-2、IL-6、IL-10、IL-12、INF- γ 、TNF 等)和炎性介质,同时体内的细菌侵入,形成内毒素环境;细胞因子、炎性介质和内毒素成为诱发肝细胞大片坏死的物质基础^[11-12]。此外肠源性内毒素血症蔓延而引起肝功能衰竭综合征^[13]。而 HBV-DNA 的载量水平可以反映体内病毒水平的复制情况,以及机体的免疫状况。特别是在重型肝炎阶段,机体的病理性免疫反应被激活,机体的免疫系统不断清除外源性异物,特别是乙型肝炎病毒,并且在

此过程中也不断攻击正常的肝细胞,因为部分肝细胞在机体以及病毒的诱导下发生部分抗原转换,而成为病理性免疫反应的靶抗原。同时乙型肝炎病毒做为抗原可以形成循环免疫复合物而附着在肝细胞表面,机体免疫系统在清除乙型肝炎病毒的同时也破坏了大量的正常肝细胞。因此随着病毒载量的增加,病理性免疫反应愈严重,肝细胞破坏越多,释放出更多的细胞因子、炎性介质和内毒素,继而导致肝脏受损更严重,肝细胞合成脂质、脂蛋白以及调节脂蛋白代谢的多种酶及蛋白质,如脂蛋白脂肪酶(LPL)、卵磷脂-胆固醇酰基转移酶(LCAT)、胆固醇酯转运蛋白(CETP)均受到影响,从而引起血清脂质水平降低^[14-16]。

综上所述,在不同病变阶段,慢性乙型肝炎病毒对肝功能乃至血脂水平的影响是不同的。通过检测慢性乙型肝炎患者的病毒载量和血脂水平的动态变化,可以帮助了解机体的免疫功能。

[参考文献]

- [1] Shah SS, Desai HG. Apolipoprotein deficiency and chronic liver disease [J]. *J Assoc Physicians India*, 2001, 49(2): 274-278
- [2] Cicognani C, Malavolti M. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis [J]. *Arch Intern Med*, 1997, 157(7): 792-796
- [3] Jung MC, Pape GR. Immunology of hepatitis B infection [J]. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2(1): 43-50
- [4] Aspinall EJ, Hawkins G. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review [J]. *Occup Med (Lond)*, 2011, 61(8): 531-540
- [5] 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]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(1): I-XVI
- [6] Dienstag JL. Hepatitis B virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(14): 1486-1500
- [7] Ooi K, Shiraki K, Sakurai Y, et al. Clinical significance of abnormal lipoprotein patterns in liver diseases [J]. *Int J Mol Med*, 2005, 15(4): 655-660
- [8] European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(2): 227-242
- [9] Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop [J]. *Hepatology*, 2007, 45(4): 1056-1075
- [10] Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase [J]. *Hepatology*, 2007, 46(2): 395-401
- [11] Leifeld L, Cheng S, Ramakers J, et al. Imbalanced intrahepatic expression of IL-12, INF- γ and IL-10 in fulminant hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2002, 36(4Pt1): 1001-1008
- [12] Streetz K, Leifeld L, Grundman D, et al. Tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of human and murine fulminant hepatic failure [J]. *Gastroenterology*, 2000, 119(2): 446-460
- [13] Bertoletti A, D'Elios MM, Boni C, et al. Different cytokine profiles of intraphepatic T cells in chronic hepatitis B and hepatitis C virus infections [J]. *Gastroenterology*, 1997, 112(1): 193-199
- [14] Irshad M, Dube R, Joshi YK. Impact of viral hepatitis on apo- and lipoprotein status in blood [J]. *Med Princ Pract*, 2007, 16(4): 310-314
- [15] Ghadir MR, Riahin AA, Havaspour A, et al. The relationship between lipid profile and severity of liver damage in cirrhotic patients [J]. *Hepat Mon*, 2010, 10(4): 285-288
- [16] Su TC, Lee YT, Cheng TJ, et al. Chronic hepatitis B virus infection and dyslipidemia [J]. *J Formos Med Assoc*, 2004, 103(4): 286-291

[收稿日期] 2012-11-28