

慢性丙型肝炎合并脂肪肝患者血清网膜素水平与其病毒及代谢因素的相关分析

凌伟 温少芳 高萍 张海栋 赵崇山 王琦 刘顺爱 张锦前 成军

【摘要】 目的 探讨慢性丙型肝炎(CHC)并发脂肪肝患者血清网膜素水平及其与代谢因素的相关性。**方法** 选择初次就诊未进行抗病毒治疗的93例CHC患者,根据患者是否伴有脂肪性肝病(FLD)将患者分为两组:FLD组(45例)和非FLD组(48例)。比较两组患者的一般状况,如性别、年龄、体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)等;HCV基因型、病毒载量等病毒学相关指标;肝脏酶学指标(ALT、AST);血糖[空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)];血脂(TG、TC)以及网膜素水平等。**结果** FLD组与非FLD组患者的BMI存在统计学差异。FLD组患者的TG水平明显高于非FLD组($P < 0.05$),而非FLD组患者的ALT、AST、FINS、HOMA-IR以及血清网膜素水平明显低于非FLD组($P < 0.05$)。两组间病原学因素差异无统计学意义。血清网膜素水平与WHR、BMI、FINS、HOMA-IR、TG呈显著负相关。多元逐步回归分析发现,HOMA-IR是血清网膜素水平的独立相关因素($R^2 = 0.889, P < 0.01$)。**结论** CHC患者伴发FLD与血清网膜素水平下降密切相关,而血清网膜素水平与病毒本身无明确相关性。

【关键词】 肝炎,丙型,慢性; 脂肪肝; 网膜素

Viral and metabolic factors associated with serum level of Omentin in patients with chronic hepatitis C complicated with fatty liver LING Wei, WEN Shao-fang, GAO Ping, ZHANG Hai-dong, ZHAO Chong-shan, WANG Qi, LIU Shun-ai, ZHANG Jin-qian, CHENG Jun. Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: CHENG Jun, Email: chengjdt@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the viral and host factors associated with serum level of Omentin in patients with chronic hepatitis C complicated with fatty liver. **Methods** Total of 93 patients with untreated chronic hepatitis C were enrolled in Beijing Ditan Hospital from 2007 to 2010. The patients were divided into two groups depending on the diagnosis of fatty liver: group with fatty liver disease (FLD) (45 patients) and group without FLD (48 patients). The two groups were compared in terms of gender, age, BMI, WHR, ALT, AST, GGT, FPG, FINS, HOMA-IR, TG, TC, Omentin, HCV genotype and load of HCV RNA. **Results** Significant difference was found in BMI between the two groups ($P < 0.05$). In the group of chronic hepatitis C with FLD, TG was significantly higher than that in the group without FLD ($P < 0.05$). However, in the group of chronic hepatitis C with FLD, the ALT, AST, FINS, HOMA-IR and serum level of Omentin were significantly lower than those in the group without FLD ($P < 0.05$). Partial correlation analysis showed that the serum level of Omentin was negatively correlated to WHR, BMI, FINS, HOMA-IR and TG. Multiple linear regression showed that HOMA-IR was independent variable of serum level of Omentin. **Conclusions** The serum level of Omentin was lower in CHC patients with FLD than those without FLD, it may be not directly associated with HCV.

【Key words】 Hepatitis C, chronic; Fatty liver; Omentin

近年来相关研究证实,丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的慢性感染可致肝损害,而且还与糖尿病、脂肪性肝病(fatty liver disease, FLD)等代谢性疾病的发生、发展密切相关^[1-2]。2004年Yang等^[3]发现了网

膜素,其可以提高脂肪细胞对胰岛素的敏感性,与脂联素功能相似。本研究探讨慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者所伴有 FLD 的网膜素水平与其病毒及代谢因素的相关性。

资料与方法

1. 一般资料:本组研究对象为2007年1月1日至2010年12月31日就诊于首都医科大学附属北京地坛医院的CHC患者共93例,其中男78例,女15例,年龄21~73岁,平均(41.56±12.18)岁。患者入院时未接受过抗病毒治疗且符合CHC诊断。按是否存在脂肪肝分为脂肪肝组(FLD组)及无脂肪肝组(非FLD组),其中FLD组45例,非FLD组48例。诊断依据血脂、肝脏超声等检查结果。

2. 诊断标准:CHC诊断依据2007年版《丙型肝炎病毒学诊断标准》。脂肪肝诊断依据非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2004年修订版)。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。

3. 主要试剂及方法:采集患者清晨空腹(禁食12h)静脉血3ml,室温下凝固离心后,用HITACHI 7060型自动生化分析仪测定空腹血糖(FPG),测定方法为氧化酶-过氧化物酶法;血清网膜素(ELISA法,美国Phoenix公司),抗体为抗人网膜素单克隆抗血清,可测浓度范围为0.78~50.00 ng/ml。采用稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评价研究对象的胰岛素抵抗情况。丙型肝炎病毒标记物用微粒子方法,试剂由美国雅培公司提供。HCV RNA用荧光定量PCR方法,深圳匹基公司提供试剂(<5×10²拷贝/ml为阴性)。

4. 统计学分析:采用SPSS 12.0软件统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组之间均数的比较行 t 检验,计数资料以率(%)表示,各组之间的比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。相关性分析用单因素相关分析和多元逐步回归分析。

结 果

1. FLD组与非FLD组患者一般状况比较(表1):统计分析FLD组与非FLD组患者的性别、年龄、腰臀比(WHR)等因素后发现,除体重指数(BMI)存在统计学差异外,其余各项指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2. FLD组与非FLD组患者在病原学方面的比较分析:在93例患者中,分析患者的基因型发现,基因1型65例,基因型2型18例,基因型3型10例;而FLD组(45例)中基因1型34例,基因2型11例,FLD组和非FLD组在HCV基因型方面无统计学差异($P > 0.05$)。两组间HCV RNA定量亦无统计学差异($P > 0.05$)。

3. FLD组与非FLD组患者生化及代谢相关指标的比较分析(表2):FLD组患者的TG水平明显高于非FLD组($P < 0.05$),而FLD组患者的ALT、AST、空腹胰岛素水平(FINS)、HOMA-IR以及血清网膜素水平明显低于非FLD组($P < 0.05$)。两组患者的FPG、TC无统计学差异($P > 0.05$)。

4. 血清网膜素水平相关因素分析:单因素相关分析表明,血清网膜素水平与性别、年龄、ALT、AST、TC以及病原学因素无显著相关性。而血清网膜素水平与WHR、BMI、FINS、HOMA-IR、TG呈显著负相关(表3)。随后进行以血清网膜素水平为自变量,以其他因素为应变量的多元逐步回归分析后发现,HOMA-IR是血清网膜素水平的独立相关因素($R^2 = 0.889, P < 0.01$)。

表1 FLD组与非FLD组患者一般状况比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	WHR ($\bar{x} \pm s$)
		男	女			
FLD组	45	40	5	37.73 ± 10.29	29.75 ± 5.66	0.79 ± 0.04
非FLD组	48	38	10	38.46 ± 10.72	21.26 ± 5.41	0.81 ± 0.05
P 值		0.48		0.138	0.002	0.637

表2 FLD组与非FLD组患者生化及代谢相关指标的比较分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	FPG (mmol/L)	FINS (mU/L)	HOMA-IR	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	网膜素 ($\mu\text{g/L}$)
FLD组	45	132.46 ± 155.63	81.59 ± 32.65	4.43 ± 0.62	6.75 ± 1.31	1.24 ± 0.33	4.60 ± 0.73	3.13 ± 2.47	14.53 ± 2.34
非FLD组	48	235.68 ± 312.47	123.66 ± 142.74	4.58 ± 0.71	12.63 ± 2.48	2.75 ± 0.71	3.55 ± 0.95	1.31 ± 0.59	22.68 ± 4.55
P值		0.038	0.023	0.086	0.041	0.000	0.160	0.011	0.000

表3 血清网膜素水平相关因素分析

项目	r值	P值
WHR	-0.134	0.020
BMI	-0.122	0.018
FINS	-0.238	0.033
HOMA-IR	-0.605	0.000
TG	-0.587	0.000

讨 论

近年来国内外大量研究报道证实,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。肝脏脂肪变性是CHC的发病机制之一,CHC患者存在胰岛素抵抗(insulin insistance, IR),CHC合并脂肪肝和糖尿病也有着极高的发病率,这些都提示CHC也是一种代谢性疾病^[4-8]。

既往认为脂肪组织是机体储存能量的主要场所,在机体需要时动员,释放能量。近年来,国内外通过对脂肪组织的深入研究后达成了共识,研究人员发现,脂肪组织还是一个活跃的内分泌器官,其可以分泌一系列激素和细胞因子,参与调节一系列的病理生理过程,与肥胖、2型糖尿病、脂肪肝、代谢综合征以及心脑血管疾病等密切相关^[5]。网膜素就是脂肪组织分泌的一种参与脂类物质代谢的重要因子,且与肥胖密切相关。

2004年Yang等^[3]通过对人网膜脂肪cDNA文库的表达序列测序发现了一种新功能蛋白,即腹内网膜脂肪组织特异性分泌蛋白——网膜素。网膜素是至今发现的脂肪因子中在各种不同部位脂肪组织中表达差异最强的,其可以提高脂肪细胞对胰岛素的敏感性,与脂联素功能相似。网膜素的生物学功能主要包括两方面:首先,网膜素促进人类脂肪细胞葡萄糖转运,可显著提高胰岛素刺激下的皮下脂肪细胞的葡萄糖转运作用,其对网膜脂肪细胞的促进作用要低于皮下脂肪细胞^[9];其次,网膜素可促进人类脂肪细胞Akt激酶磷酸化,通过增强Akt磷酸化而促进胰岛素活性^[10]。张洁等^[11]的研究提示网膜素水平的不同与肥胖、IR密切相关。有研究显示正常体质量者血浆网膜素水平较超重和肥胖者高约1.2倍^[12],而且体质量减轻后血浆网膜素水平有所升高^[13],可能原因是肥胖减轻后IR、高胰岛素血症改善,从而影响了网膜素的水平。

本文通过对初治CHC并发脂肪肝患者血清网膜素水平及其与代谢因素的相关性研究,探讨网膜素与CHC患者相关脂肪肝的关系。我们的研究发现,FLD组与非FLD组患者的BMI存在显著差异,说明脂肪肝与BMI密切相关,而且FLD组患者的TG的水平明显高于非FLD组,这些都与诸多国内外的研究报道吻合^[5];FLD组患者的ALT、AST明显低于非FLD组,这与我们的前期研究工作相符^[14];FLD组患者的FINS、HOMA-IR以及血清网膜素水平明显低于非FLD组,血清网膜素水平与WHR、BMI、FINS、HOMA-IR、TG呈显著负相关,多元逐步回归分析表明HOMA-IR是血清网膜素水平的独立相关因素,这些与前期国内外研究一致,即IR与网膜素相关^[15-19];但血清网膜素水平与HCV病毒载量及基因型无关。

我们的研究证实,CHC与机体代谢的酶学指标以及糖、脂代谢等因素密切相关(尤以糖代谢因素相关性更为显著)^[14]。本文的研究工作进一步证实,CHC患者伴发的FLD与血清网膜素水平相关,而血清

网膜素水平与 HCV 病毒本身因素无明确相关性。

参 考 文 献

- [1] 成军,张锦前. 丙型肝炎病毒感染与脂肪性肝病. 中华肝脏病杂志, 2009,11:804-806.
- [2] Arao M, Murase K, Kusakabe A, et al. Prevalence of diabetes mellitus in Japanese patients infected chronically with hepatitis C virus. *J Gastroenterol*,2005, 38:355-360.
- [3] Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta*,2005,1732:96-102.
- [4] Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepato Res*,2005,33:145-150.
- [5] 张锦前,范小玲. 慢性丙型肝炎与代谢综合征. 世界华人消化杂志,2006,14:3482-3486.
- [6] 成军. 慢性病毒性肝炎发病的分子生物学机制研究进展. 世界华人消化杂志,2002,10:125-128.
- [7] Locarnini S. Molecular pathogenesis of viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*,2000,15:G46-48.
- [8] 温少芳,张锦前,孙荣华,等. 人胰腺细胞 cDNA 文库中丙型肝炎病毒 NS4B 结合蛋白基因的筛选[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2011,5:2523-2526.
- [9] Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2006,290:E1253-1261.
- [10] 毕艳,朱大龙,龚大为. 网膜素的研究进展. 中国糖尿病杂志,2007,15:574-575.
- [11] 张洁,邸阜生,王璐,等. 血浆网膜素水平与代谢综合征的关系研究. 天津医药,2010,38:1062-1064.
- [12] De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*,2007,56:1655-1661.
- [13] Moreno-Navarrete JM, Catalan V, Ortega F, et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond)*,2010,7:27.
- [14] 巩雪俐,张锦前,凌伟,等. 慢性丙型肝炎患者伴发代谢综合征的危险因素[J/CD]. 中国肝脏病杂志:电子版,2010,2:10-13.
- [15] 蔡润策,魏丽,吴海娅,等. 肥胖及 2 型糖尿病患者血清网膜素水平及其相关因素分析. 中华医学杂志,2008,88:1096-1099.
- [16] Rasouli N, Kem PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrine Metab*,2008,93:S64-73.
- [17] Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, et al. Identification of omentin-1 mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin-1 in subcutaneous, internal mammary artery per adventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)*,2008,32:810-815.
- [18] Tan BK, Adya R, Farhatullah S, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. Ex vivo and in vivo regulation of Omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes*,2008,57:801-808.
- [19] Heinonen MV, Laaksonen DE, Karhu T, et al. Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*,2009,19:626-633.

(收稿日期:2011-06-09)

(本文编辑:巨娟梅)

凌伟,温少芳,高萍,等. 慢性丙型肝炎合并脂肪肝患者血清网膜素水平与其病毒及代谢因素的相关分析[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(16):4632-4635.