

慢性丙型肝炎肝组织学改变与肝脏瘦素表达的关系

秦红波 沈冰 兰孟东 陈志浩 易俊卿 贾卫东 张玲

【摘要】 目的 研究慢性丙型肝炎(CHC)肝组织学改变与肝脏瘦素表达的关系。**方法** 未经治疗的53例成年CHC患者分为肝脏瘦素阳性组26例和阴性组27例,以单纯非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)15例作为对照组,比较各组肝脏瘦素阳性率、肝脏炎症分级、纤维化分期和脂肪变分级有无差异。**结果** CHC组脂肪变分级程度轻于NAFLD组($\chi^2 = 13.20, P < 0.05$),但两组分别在脂肪变1级和2级的肝脏瘦素阳性率差异无统计学意义($\chi^2 = 2.57, 0.04, P$ 均 > 0.05);两组在轻度炎症和轻度纤维化的瘦素表达阳性率差异有统计学意义,CHC组肝脏瘦素阳性率低于NAFLD组($\chi^2 = 4.54, 6.86, P$ 均 < 0.05)。两组CHC的肝脏瘦素阳性率在不同肝脏炎症分级、纤维化分期和是否发生肝脂肪变差异无统计学意义($\chi^2 = 0.106, 0.846, 0.000, P$ 均 > 0.05),CHC的肝脏瘦素阳性率与肝脏炎症分级、纤维化分期、脂肪变分级和血清HCV RNA水平无明显相关性(P 均 > 0.05)。**结论** CHC发生肝脂肪变、肝脏炎症和纤维化程度均与肝脏瘦素表达无明显相关。

【关键词】 肝炎,丙型,慢性; 脂肪肝; 瘦素; 活组织检查

The relationship between liver leptin expression and liver histological changes in patients with chronic hepatitis C QIN Hong-bo, SHEN Bin, LAN Meng-dong, CHEN Zhi-hao, YI Jun-qing, JIA Wei-dong, ZHANG

Ling. Department of Liver Diseases, Guangzhou Eighth People's Hospital, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: QIN Hong-bo, Email: qinhb123@126.com

【Abstract】 Objective To study the relationship between liver leptin expression and liver histological changes in patients with chronic hepatitis C (CHC). **Methods** A total of 53 patients with untreated CHC were divided into liver leptin positive group ($n = 26$) and negative group ($n = 27$), 15 non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients as controls. The liver leptin expression, liver inflammation grade, fibrosis stage and steatosis grade were detected. **Results** The degree of hepatic steatosis in CHC with fatty liver were significantly less than that in NAFLD ($\chi^2 = 13.20, P < 0.05$), while the positive rate of liver leptin in steatosis grade 1 and grade 2 were not significant different between CHC and NAFLD ($\chi^2 = 2.57, 0.04$, respectively, all $P > 0.05$). There were significant difference in the positive rate of liver leptin between CHC and NAFLD in mild inflammation grades or in mild fibrosis stages, which were lower in CHC than in NAFLD ($\chi^2 = 4.54, 6.86$, respectively, all $P < 0.05$). There were no significant difference in the positive rate of liver leptin between two groups of CHC in different inflammation grades, fibrosis stages and the presence of hepatic steatosis ($\chi^2 = 0.106, 0.846, 0.000$, respectively, all $P > 0.05$). No close relationship was found between the positive rate of liver leptin and the degree of liver inflammation, fibrosis stage, the degree of hepatic steatosis and serum levels of HCV RNA in patients with CHC ($P > 0.05$). **Conclusions** The expression of liver leptin is not related to the degree of liver inflammation, liver fibrosis and the presence of hepatic steatosis in patients of CHC.

【Key words】 Hepatitis C, chronic; Fatty liver; Leptin; Biopsy

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)是丙型肝炎

炎病毒感染引起的慢性肝脏疾病,可并发肝硬化、肝癌、脂肪肝等。CHC较正常人容易发生肝脂肪变,并影响CHC的自然病程和抗病毒治疗效果,但具体机制未阐明。瘦素是脂肪组织特异性血浆蛋白,在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者中有高瘦素血症表现^[1-2],是近年研究NAFLD的热点,但与CHC患者肝损伤、肝纤维化严重程度的关系

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.15.098

基金项目:广东省科技计划项目专项基金(2006B36005025)

作者单位:510060 广州市第八人民医院肝病科(秦红波、张玲),
病理科(陈志浩、易俊卿),科教科(贾卫东);首都医科大学附属北京地坛
医院病理科(沈冰、兰孟东)

通讯作者:秦红波,Email:qinhb123@126.com

尚有争议,与HCV诱导的脂肪变之间的关系也不很清楚。本文探讨CHC患者肝脏瘦素表达与CHC肝脏病理程度和脂肪变的关系,以期明确CHC发生肝脂肪变的机制,从而提高临床治愈率。

对象与方法

1. 研究对象:2006年1月至2009年4月本院未治疗的CHC患者53例,男40例,女13例;年龄(38.33 ± 1.62)岁。将CHC分为肝脏瘦素表达阳性组26例,男20例、女6例,年龄(37.30 ± 14.36)岁;肝脏瘦素表达阴性组27例,男20例、女7例,年龄(39.50 ± 9.18)岁。同期选择成年NAFLD患者15例做对照组,其中男13例、女2例,年龄(35.40 ± 1.35)岁。CHC诊断根据2004年中华医学会肝病学会传染病与寄生虫病学组制定的诊断标准^[3];NAFLD诊断根据2010年中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会修订的诊断标准^[4],排除其他原因(乙型肝炎、自身免疫性肝病、肝豆状核变性、HIV感染、中毒性肝炎、酒精性肝病)引起的慢性肝病。肝脏病理诊断参照2000年西安中华传染病与寄生虫病学术会议修订的病毒性肝炎诊断标准的组织病理学诊断标准进行分级和分期^[5],将炎症轻度(G1、G2)合并为炎症A组,中度以上(G3、G4)合并为炎症B组;将纤维化轻度(S1、S2)合并为纤维化A组,中度以上(S3、S4)合并为纤维化B组。肝脂肪变根据脂肪变情况分为3级:0级为无脂肪变;1级为0%~30%脂肪变;2级为>30%脂肪变。

2. 方法:HCV RNA定量检测使用中山大学达安基因股份有限公司生产的HCV核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法),最低检出量为1000 IU/ml。肝脏病理检查:所有患者均签署知情同意书,B型超声定位后采用16 G穿刺针,于呼气末进行肝组织活检,要求肝组织长度 ≥ 1 cm,包含4个及以上可供评价汇管区。获取肝组织标本后立即用4%的甲醛溶液固定,常规脱水,石蜡包埋切片后,采用HE染色。由有经验的病理学医师在未知患者疾病状态的情况下独立完成所有病理诊断。肝脏瘦素检测采用免疫组织化学方法,具体由北京地坛医院病理科协助完成。

3. 统计学分析:应用SPSS 11.0软件进行统计分析,正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关分析采用Spearman单因素相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. CHC与NAFLD两组肝脏病理程度构成比比

较;两组肝脏炎症分级和纤维化分期构成比差异无统计学意义;脂肪变分级差异有统计学意义($P < 0.01$),CHC组脂肪变分级较NAFLD轻,见表1。

表1 CHC与NAFLD两组肝脏病理指标比较(例)

组别	例数	炎症分级		纤维化分期		脂肪变分级	
		A	B	A	B	1	2
CHC	53	45	8	44	9	28	5
NAFLD	15	15	0	15	0	4	11
χ^2 值		1.32		1.64		13.20	
P 值		0.25		0.20		0.00	

2. CHC与NAFLD两组肝脏瘦素阳性率比较:两组在不同肝脂肪变分级的肝脏瘦素阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组在轻度炎症和轻度纤维化的瘦素表达阳性率差异有统计学意义,CHC组肝脏瘦素阳性率低于NAFLD组(P 均 < 0.05)。见表2。

表2 CHC与NAFLD两组不同肝脏病理指标中肝脏瘦素阳性率比较

病理 级别	CHC		NAFLD		χ^2 值	P 值
	例数	瘦素阳性 [例, (%)]	例数	瘦素阳性 [例, (%)]		
炎症 A组	45	23(51.11)	15	13(86.67)	4.54	0.03
纤维化 A组	44	19(43.18)	15	13(86.67)	6.86	0.01
脂肪变 1级	28	12(42.86)	4	4(100.00)	2.57	0.11
脂肪变 2级	5	5(100.00)	11	9(81.82)	0.04	0.84

3. NAFLD组不同肝脏病理指标中肝脏瘦素阳性率比较:NAFLD组炎症程度、纤维化B组均为0例,炎症程度1级与2级、纤维化1级与2级之间的肝脏瘦素阳性率差异无统计学意义(P 均 > 0.05);脂肪变1级与2级之间肝脏瘦素阳性率比较差异仍无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表3。

表3 NAFLD组不同肝脏病理指标中肝脏瘦素阳性率比较(例)

瘦素	炎症分级		纤维化分期		脂肪变分级	
	1	2	1	2	1	2
+	11	2	11	2	4	9
-	2	0	2	0	0	2
χ^2 值	0.000		0.000		0.003	
P 值	1.000		1.000		0.954	

4. CHC组不同肝脏炎症、纤维化和脂肪变分级的肝脏瘦素阳性率比较:CHC肝脏瘦素在不同肝脏炎症

程度、纤维化和有无肝脂肪变中的阳性率差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表4。

表4 CHC组不同肝脏病理指标中肝脏瘦素阳性率比较(例)

瘦素	炎症分级		纤维化分期		脂肪变分级	
	A	B	A	B	1	2
+	23	3	19	6	10	17
-	22	5	25	3	10	16
χ^2 值	0.106		0.846		0.011	
P 值	0.745		0.358		0.915	

5. CHC组肝脏瘦素表达与各指标的相关性分析: CHC组肝脏瘦素表达与炎症分级、纤维化分期和脂肪变分级,以及血清HCV RNA水平均无明显相关性(P 均 >0.05)。见表5。

表5 CHC组肝脏瘦素表达与各指标的相关性分析

变量	r 值	P 值
炎症分级	-0.101	0.472
纤维化分期	0.205	0.140
脂肪变分级	0.124	0.375
血清HCV RNA	0.063	0.662

讨 论

CHC可进展为肝硬化和肝癌,有研究^[6-11]认为CHC患者肝脂肪变的发生率约56%,远高于正常人群,亦显著高于慢性乙型肝炎合并肝脂肪变的发生率(28%),提示HCV可能在部分CHC患者中直接引起肝脂肪变,肝脂肪变可能会加速CHC的自然病程,与肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌的发生有一定关系,在基因型1a/1b感染者中肝脂肪变是影响其抗病毒疗效的独立因素。HCV引起肝脂肪变的机制至今尚未完全阐明。瘦素是肥胖基因编码产物,通过与其受体结合在体内发挥多种生物学作用,肥胖者血循环中瘦素浓度是正常人的2倍、是消瘦者的3倍以上^[12-13]。动物实验证明^[12,14]瘦素有预防脂肪肝的作用,并有参与肝脏炎症反应的作用和促纤维化作用,但在CHC患者关于瘦素的作用尚不明确。

瘦素对肝星状细胞有直接促纤维化形成作用^[15]。本研究对象中CHC组的炎症程度和纤维化程度与NAFLD组无明显差异,但在轻度纤维化和炎症程度时,NAFLD组的肝脏瘦素表达阳性率高于CHC组,结果显示在同等肝脏炎症和纤维化程度时,CHC的肝脏瘦素表达较NAFLD少,提示瘦素的促炎和促纤维化作用相对于CHC来说在NAFLD更明显,考虑原因可能存在

HCV感染后影响了肝脏瘦素受体的分布,因而瘦素的促炎和促纤维化作用在CHC不明显。但这需要进一步的分子生物学研究证实。

本研究对象中CHC组的脂肪变程度较NAFLD轻,但两组肝脏瘦素表达阳性率差异无统计学意义,提示瘦素在抑制两种疾病发生肝脂肪变中的作用可能均不明显。在NAFLD组肝脂肪变的程度亦与肝脏瘦素表达阳性率无明显关系,进一步证实了这一结果。结果与Zhou等^[16]不一致,与国外^[15]研究结果一致,考虑原因可能与前者的研究仅根据超声结果而未行病理诊断有关。

CHC组的研究结果也证实了肝脏瘦素表达对CHC的炎症、纤维化程度和是否发生肝脂肪变无明显关系,并且与HCV RNA水平无关。提示血清中HCV病毒载量高低不会影响肝脏瘦素表达水平。结果与国外学者^[15]研究结果一致,与国外Wang等^[14]研究结果不一致。为何与动物实验结果不一致?是否存在人类肝脏瘦素受体的分布与动物不同、存在瘦素抵抗?这需要同时检测血清瘦素水平进行分析。

本研究不足之处是CHC炎症、纤维化中度以上的病例较少,尚不能代表所有的CHC患者情况;另外缺乏血清瘦素资料,不排除瘦素抵抗的可能性而导致本研究的阴性结果。

综上所述,瘦素在NAFLD有促炎和促纤维化作用,抑制脂肪肝作用不明显,肝脏瘦素表达在NAFLD的研究尚有一定意义,但CHC的炎症、纤维化程度和发生肝脂肪变均与肝脏瘦素表达无明显关系,临床上的进一步研究意义可能价值不大。

参 考 文 献

- [1] Zelber-Sagi S, Ratzin V, Zvibel I, et al. The association between adipocytokines and biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease-induced liver injury: a study in the general population. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24: 262-269.
- [2] 周贤会, 郭开军. 非酒精性脂肪肝患者血清瘦素和胰岛素抵抗水平的研究. *检验医学与临床*, 2009, 6: 1163-1164.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫学会. 丙型肝炎防治指南. *中华传染病杂志*, 2004, 22: 131-136.
- [4] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). *中华肝病杂志*, 2010, 18: 163-166.
- [5] 中华医学会传染病与寄生虫学会, 肝病学会联合修订. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝病杂志*, 2000, 8: 324-329.
- [6] Ouakaa-Kchaou A, Gargouri D, Kochlef A, et al. Steatosis in chronic hepatitis C: prevalence and predictive factors. *Tunis Med*, 2011, 89: 830-836.
- [7] Nemesánszky E. Clinical correlations of chronic hepatitis C, diabetes mellitus and steatohepatitis. *Orv Hetil*, 2011, 152: 882-886.
- [8] Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol*, 2012, 56: S56-65.
- [9] Negro F, Sanyal AJ. Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data. *Liver Int*, 2009, 29: 26-37.

- [10] Chu CJ, Lee SD, Hung TH, et al. Insulin resistance is a major determinant of sustained virological response in genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alpha-2b plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29:46-54.
- [11] 周光德, 赵雨来, 赵景民, 等. 肝脂肪变性促进慢性丙型肝炎病程进展的研究 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6: 1470-1472.
- [12] Kukla M, Mazur W, Buldak RJ, et al. Potential role of leptin, adiponectin and the novel adipokines-visfatin, chemerin and vaspin-in chronic hepatitis. *Mol Med*, 2011, 5:1397-1410.
- [13] 莫娟, 吴静, 欧阳俊, 等. 肥胖儿童血浆瘦素水平及其与糖脂代谢的关系 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5:1037-1041.
- [14] Wang J, Leclercq I, Brymora JM, et al. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2009, 137:713-723.
- [15] 段晓燕, 范建高. 欧洲肝病学会 NAFLD 专家共识. *肝脏*, 2010, 15: 451-456.
- [16] Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, et al. Influence of polygenetic polymorphisms on the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease of Chinese people. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25:772-777.

(收稿日期: 2012-04-23)

(本文编辑: 马超)

秦红波, 沈冰, 兰孟东, 等. 慢性丙型肝炎肝组织学改变与肝脏瘦素表达的关系 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(15): 4358-4361.

