

# 慢性乙型肝炎合并肝脂肪变性患者的临床及病理特征分析

郑伟<sup>1</sup> 潘宏义<sup>2</sup> 吴青青<sup>3</sup> 尹乔乔<sup>4</sup> 戴伊宁<sup>1</sup> 潘红英<sup>1</sup>

<sup>1</sup>浙江省人民医院感染病科,杭州 310014;<sup>2</sup>浙江省浦江县人民医院内科,金华 322200;<sup>3</sup>

浙江中医药大学第二临床医学院,杭州 310053;<sup>4</sup>安徽省蚌埠医学院研究生院 233030

通信作者:潘红英, Email:hypanhz@139.com

**【摘要】** 目的 分析慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)合并肝脂肪变性患者的临床特点,并对其病理特征进行分析。方法 回顾性分析 2015 年 9 月至 2018 年 9 月在浙江省人民医院行肝穿刺检查的 CHB 患者共 841 例,根据肝脏病理组织中脂肪变性程度,分为脂肪变性组和非脂肪变性组,采用倾向值匹配法按照性别相同、年龄相近( $\leq 1$ 岁)的原则进行配对,共获得 135 对 CHB 患者,采用秩和检验和多因素 Logistic 回归分析 CHB 患者合并肝脂肪变性的临床特征及其危险因素,采用 Spearman 秩相关分析肝脂肪变性的程度与 HBV DNA 水平和肝脏炎症及纤维化的关系。结果 多因素 Logistic 回归分析显示,超重/肥胖( $\chi^2 = 3.947, OR = 1.436, 95\% CI 1.005 \sim 2.051, P < 0.05$ )及高脂血症( $\chi^2 = 4.277, OR = 1.803, 95\% CI 1.031 \sim 3.151, P < 0.05$ )为 CHB 患者发生肝脂肪变性的危险因素。肝脂肪变性程度与血清 HBeAg、HBV DNA 均无相关性( $Z = -1.762, r = -0.011, P > 0.05$ ),但与肝脏炎症活动度分级及纤维化程度分期呈负相关( $r = -0.146$  和  $-0.192, P < 0.05$ )。结论 超重/肥胖及高脂血症的 CHB 患者容易发生脂肪变性,肝脂肪变性并不会加重 CHB 患者肝脏炎症及纤维化程度。

**【关键词】** 乙型肝炎,慢性; 肝脂肪变性; 肝脏炎症; 纤维化; 倾向值匹配法

**基金项目:** 国家科技重大专项子课题(2018ZX10302205-002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.02.002

## Analysis of clinical and pathological features of chronic hepatitis B patients with hepatic steatosis

Zheng Wei<sup>1</sup>, Pan Hongyi<sup>2</sup>, Wu Qingqing<sup>3</sup>, Yin Qiaoqiao<sup>4</sup>, Dai Yining<sup>1</sup>, Pan Hongying<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China;

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Pujiang People's Hospital of Zhejiang Province, Jinhua 322200, China;

<sup>3</sup>The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

<sup>4</sup>Faculty of Graduates Bengbu Medical College of Anhui Province, Bengbu 233030, China

Corresponding author: Pan Hongying, Email:hypanhz@139.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical and pathological features of chronic hepatitis B (CHB) patients with hepatic steatosis. **Methods** Clinical and pathological data of 841 patients with CHB who underwent liver biopsy in Zhejiang Provincial People's Hospital during September 2015 to September 2018 were retrospectively reviewed. One hundred and thirty five gender and age-matched pairs of steatosis and non-steatosis patients entered the analysis. Multivariable Logistic regression and rank sum test were used to analyze the clinical features and risk factors of hepatic steatosis in CHB patients. Spearman correlation test was used to analyze the correlation between hepatic steatosis and HBV DNA, hepatic inflammation and fibrosis status. **Results** Logistic regression analysis showed that overweight/obesity ( $\chi^2 = 3.947, OR = 1.436, 95\% CI 1.005 \sim 2.051, P < 0.05$ ) and hyperlipidemia ( $\chi^2 = 4.277, OR = 1.803, 95\% CI 1.031 \sim 3.151, P < 0.05$ ) were the risk factors for hepatic steatosis in CHB patients. There was no correlation of hepatic steatosis with serum HBeAg and HBV DNA levels ( $Z = -1.762, r = -0.011, both P > 0.05$ ). However, hepatic steatosis was negatively correlated with inflammatory grade and fibrosis grade of the liver ( $r = -0.146$  and  $-0.192, both P < 0.05$ ). **Conclusions** Overweight/obesity and hyperlipidemia are

associated with steatosis in CHB patients. Hepatic steatosis may not aggravate the degree of liver inflammation and fibrosis in CHB patients.

**【Key words】** Hepatitis B, chronic; Hepatic steatosis; Inflammation of the liver; Fibrosis;

Propensity score matching

**Fund program:** National Science and Technology Major Subproject(2018ZX10302205-002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.02.002

慢性乙型肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)是一个严重的公共卫生问题,在亚洲乃至全球,CHB 仍是导致肝硬化以及肝细胞癌的重要病因。随着经济水平和生活条件的不断提高,不良的生活方式及饮食习惯使得非酒精性脂肪性肝病(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率在发达国家及发展中国家开始逐渐升高,CHB 患者也不例外面临同时合并 NAFLD 的风险。目前已有较多研究结果显示,丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus, HCV)的感染与肝脏脂肪变性、糖代谢紊乱关系密切相关<sup>[1-2]</sup>,但乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染和肝脏脂肪变性之间的关系及相互影响尚不明确。为此,本研究对 CHB 合并肝脂肪变性患者的临床及病理特征进行了分析和探讨。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2015 年 9 月至 2018 年 9 月在浙江省人民医院感染病科住院行肝穿刺检查的 CHB 患者共 841 例,采用回顾性横断面研究方法进行分析。入选标准:参照中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会制订的《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》<sup>[3]</sup>,年龄 $\geq 18$ 岁,有乙型肝炎或 HBsAg 阳性史 $\geq 6$ 个月。排除标准:(1)合并甲、丙、丁、戊型肝炎病毒,合并巨细胞病毒、EB 病毒感染或 HIV 感染;(2)合并酒精性肝病、自身免疫性肝病、血吸虫性肝病、胆汁淤积性肝病等其他慢性肝病;(3)合并肝恶性肿瘤、不明原因出血史、出血倾向等;(4)未能控制的严重心、肺、消化及神经系统疾病;(5)肝组织标本不符合病理诊断标准的患者。本研究经浙江省人民医院伦理委员会审批通过(伦理批号:2015KY121),且所有入选患者均签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 共纳入具有完整临床资料的 841 例 CHB 患者,其中男性 509 例,女性 332 例。按照性别相同、年龄相仿( $\leq 1$ 岁)原则,采用倾向值匹配法进行 1:1 匹配后共获得 135 对匹配患者,其中 HBeAg 阴性患者 151 例, HBeAg 阳性患者 119 例。临床资料收集主要包括以下内容:(1)一般资

料:包括患者的性别、年龄、身高、体质量、体质指数(Body mass index, BMI)、饮酒史、吸烟史、糖尿病、高血压等病史。BMI 参照世界卫生组织(WHO)推荐的亚洲成年人肥胖诊断标准<sup>[4]</sup>:BMI $\geq 28.0$  kg/m<sup>2</sup>为肥胖,24~<28 kg/m<sup>2</sup>为超重。糖尿病和高血压病的判断参照 1999 年 WHO 标准<sup>[5-6]</sup>。过量饮酒则采用《中国居民膳食指南(2007)》中建议<sup>[7]</sup>,男性每日酒精摄入量 $>25$  g,女性 $>15$  g。(2)实验室资料:包括患者住院肝穿刺期间的 HBV DNA、血清学标志物、生化、血常规等血清学指标。高脂血症诊断标准参照《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》<sup>[8]</sup>中的相关标准,即总胆固醇 $\geq 5.2$  mmol/L 或三酰甘油 $\geq 1.7$  mmol/L 或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) $< 1.0$  mmol/L 或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) $\geq 3.4$  mmol/L。高尿酸血症定义为血尿酸男性 $> 420$   $\mu$ mol/L,女性 $> 357$   $\mu$ mol/L<sup>[9]</sup>,HBV DNA 判断参照《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》<sup>[3]</sup>,血清 HBV DNA $\geq 3$ lg 拷贝/mL 为 HBV DNA 阳性,HBV DNA $> 5$ lg 拷贝/mL 为高病毒载量。

1.2.2 实验室指标检测 采用罗氏 Cobas601 全自动电化学发光免疫分析系统定量检测 HBV 血清学标志物,用美国雅培公司 i2000 免疫分析仪及配套试剂完成;采用罗氏 LightCycler480 检测仪检测 HBV DNA,试剂盒为中国深圳匹基生物工程股份有限公司的 HBV DNA 试剂盒;生化指标采用日本日立公司 7600 生化分析仪测定。

1.2.3 肝脏组织病理学检查 所有患者均于入院后 1 周内行肝脏穿刺活检。在彩色多普勒超声引导下,用 Max-Core 一次性肝活检针(Bard peripheral vascular, Inc. Mexico, USA)进行 1 s 快速穿刺,穿刺肝组织标本要求:长度 $\geq 1.5$  cm,汇管区数量 $\geq 6$ 个。标本用 10% 的甲醛溶液固定,常规石蜡包埋切片,行苏木精-伊红染色(HE)、Masson 和网织纤维染色,肝组织内 HBsAg、HBcAg 表达采用免疫组织化学 LDP 法染色,并由本院 2 名经验丰富的病理科医师进行独立盲法阅片。肝脏炎症程度及纤维化程度分级则参照 Scheuer 肝炎分级、分期标准(炎症反应分级 G0~G4,纤维化程度分期 S0~S4)<sup>[10]</sup>。肝细

胞脂肪变性则参照 2010 年《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》<sup>[11]</sup> 分为 F0 ~ F4, 其中 F0 为肝脂肪变性比例 < 5%; F1 为肝脂肪变性比例为 5% ~ 30%; F2 为肝脂肪变性比例 > 30% ~ 50%; F3 为肝脂肪变性比例 > 50% ~ 75%; F4 为肝脂肪变性比例 > 75%; F0 定义为非脂肪变性组, F1 ~ F4 定义为脂肪变性组。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理和分析。对符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验。非正态分布的计量资料以中位数 (*M*) 和上、下四分位数间距 ( $P_{25}, P_{75}$ ) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数 (百分比) 表示, 采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关; 危险因素采用 Logistic 回归分析, 以相对危险度 (*OR*) 及其 95% 可信区间 (*CI*) 表示,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肝脂肪变性的影响因素分析 脂肪变性组超

重/肥胖、过量饮酒、高尿酸血症、高脂血症患者的比例高于非脂肪变性组, 白蛋白、丙氨酸转氨酶 (*ALT*)、碱性磷酸酶、谷氨酰转移酶指标较非脂肪变性组升高, 差异均具有统计学意义 ( $P$  值均 < 0.05) (表 1)。Logistic 回归分析结果进一步显示, 超重/肥胖 ( $\chi^2 = 3.947, OR = 1.436, 95\% CI 1.005 \sim 2.051$ ) 和高脂血症 ( $\chi^2 = 4.277, OR = 1.803, 95\% CI 1.031 \sim 3.151$ ) 为 CHB 患者合并肝脂肪变性的独立危险因素 (表 2)。

2.2 血清 HBeAg 与肝脂肪变性的关系 本研究结果显示, HBeAg 阴性与阳性 CHB 患者的肝脂肪变性程度差异无统计学意义 ( $Z = -1.762, P > 0.05$ ) (表 3)。

2.3 不同 HBV DNA 水平与肝脂肪变性的关系 将 HBV DNA 水平分为低、中、高病毒载量 3 个水平 ( $< 10^3$  拷贝/mL,  $10^3 \sim 10^5$  拷贝/mL,  $> 10^5$  拷贝/mL), Spearman 秩相关系数显示, 不同 HBV DNA 水平与肝脂肪变性程度并无相关性 ( $r = -0.011, P > 0.05$ ) (表 4)。

表 1 慢性乙型肝炎伴或不伴肝脂肪变性患者的一般情况比较

相关指标	脂肪变性组 ( $n = 135$ )	非脂肪变性组 ( $n = 135$ )	$\chi^2/t/Z$ 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	39.6 ± 9.9	39.5 ± 10.0	0.073	> 0.05
超重/肥胖 [例 (%)]	95 (70.4)	46 (34.1)	35.641	< 0.01
糖尿病 [例 (%)]	19 (14.1)	13 (9.6)	1.802	> 0.05
高血压病 [例 (%)]	26 (19.3)	21 (15.6)	0.644	> 0.05
过量饮酒 [例 (%)]	29 (21.5)	17 (8.9)	4.303	< 0.05
抗病毒治疗 [例 (%)]	84 (62.2)	98 (72.6)	3.304	> 0.05
吸烟 [例 (%)]	46 (34.1)	35 (25.9)	2.134	> 0.05
高尿酸血症 [例 (%)]	57 (42.2)	33 (24.4)	9.600	< 0.05
高脂血症 [例 (%)]	70 (51.9)	30 (22.2)	25.412	< 0.01
HBsAg 染色阳性 [例 (%)]	81 (60.0)	90 (66.7)	1.292	> 0.05
HBcAg 染色阳性 [例 (%)]	30 (22.2)	38 (28.1)	1.258	> 0.05
HBV DNA (lg 拷贝/mL, $\bar{x} \pm s$ )	5.5 ± 1.5	5.2 ± 1.4	0.563	> 0.05
白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	44.8 ± 3.3	43.5 ± 4.1	2.692	< 0.05
肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	83.6 ± 10.6	82.1 ± 16.2	0.906	> 0.05
丙氨酸转氨酶 [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	51.0 (41.0, 61.0)	45.0 (36.0, 58.0)	-2.381	< 0.05
天冬氨酸转氨酶 [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	32.0 (25.0, 44.0)	35.0 (28.0, 44.0)	-1.547	> 0.05
碱性磷酸酶 [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	91.0 (77.0, 108.0)	87.0 (72.0, 99.0)	-2.420	< 0.05
谷氨酰转移酶 [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	74.0 (67.0, 79.0)	70.0 (63.0, 76.0)	-3.196	< 0.05
总胆红素 [ $\mu\text{mol/L}$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	14.6 (11.8, 18.1)	15.2 (12.1, 19.8)	-0.906	> 0.05

表 2 慢性乙型肝炎患者合并肝脂肪变性的多因素 Logistic 回归分析

变量	<i>B</i> 值	<i>SE</i> 值	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% 可信区间 ( <i>CI</i> )
超重/肥胖	0.362	0.182	3.947	< 0.05	1.436	1.005 ~ 2.051
过量饮酒	-0.083	0.212	0.152	> 0.05	0.921	0.608 ~ 1.395
高尿酸血症	-0.546	0.282	3.756	> 0.05	0.579	0.333 ~ 1.006
高脂血症	0.589	0.285	4.277	< 0.05	1.803	1.031 ~ 3.151

**表 3** 血清 HBeAg 与慢性乙型肝炎患者肝脂肪变性程度的关系[例(%)]

HBeAg 例数	F0	F1	F2	F3	F4
阴性	151 (45.7)	57 (37.7)	21 (13.9)	3 (2.0)	1 (0.7)
阳性	119 (55.5)	41 (34.5)	8 (6.7)	2 (1.7)	2 (1.7)
Z 值	-				
P 值	-1.762				
	>0.05				

注：“-”. 无相关数据

**表 4** 不同 HBV DNA 水平与肝脂肪变性程度的相关性分析(例)

HBV DNA (拷贝/mL)	例数	F0	F1	F2	F3	F4
$<1 \times 10^3$	37	21	10	3	2	1
$1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^5$	131	62	46	17	4	2
$>1 \times 10^5$	102	52	37	9	3	1
r 值	-					
P 值	-0.011					
	>0.05					

注：“-”. 无相关数据

**2.4 肝脂肪变性与肝脏炎症及纤维化的关系** 非脂肪变性组肝脏炎症程度分级及纤维化分期的平均秩次分别 145.84 和 145.60, 高于脂肪变性组的 125.40 和 125.16, 差异均具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。脂肪变性程度分级后结果显示, 肝脂肪变性程度与肝脏炎症程度及纤维化分期存在负相关( $r = -0.146$  和  $-0.192$ ,  $P$  值均  $< 0.05$ ) (表 5)。

**表 5** 270 例慢性乙型肝炎患者脂肪变性程度与肝脏炎症及纤维化分级的相关性分析(例)

脂肪变性分级	炎症活动度分级(G)				纤维化程度分期(S)			
	G1	G2	G3	G4	S1	S2	S3	S4
F0	25	69	27	14	17	52	30	36
F1	20	39	11	6	21	30	11	17
F2	12	19	4	2	7	16	5	3
F3	4	8	2	1	5	7	2	3
F4	3	2	1	1	2	3	2	1
r 值	-0.146				-0.192			
P 值	<0.05				<0.05			

### 3 讨论

CHB 合并肝脂肪变性率受不同种族、地区、诊断方法及入组标准等因素影响差异较大。全球报道的 CHB 及 HBV 慢性感染者中肝脂肪变性的患病率为 12.1% ~ 76.0% [12]; 此外有研究发现, 不同性别及年龄段均会对肝脂肪变性产生影响 [13-14], 在临床研究中可能造成一定的干扰。因此本研究采用倾向

值匹配法校正年龄与性别的差异减少混杂效应, 以便更好地探讨 CHB 合并肝脂肪变性患者的临床及病理特征。

研究结果显示, 脂肪变性组患者超重/肥胖、过量饮酒、高尿酸血症、高脂血症的比例明显增高, ALT、碱性磷酸酶、谷氨酰转氨酶等肝功能指标均高于非脂肪变性组, 推测可能与脂肪变性组患者大多合并脂质代谢紊乱, 易诱发代谢综合征而引起肝功能指标异常升高有关 [15-16]。多因素 Logistic 回归分析则进一步显示, 超重/肥胖及高脂血症为 CHB 患者发生肝脂肪变性的独立危险因素, 提示在临床上对 CHB 患者除积极抗病毒治疗外还应重视健康教育及监测工作, 劝诫患者保持良好生活习惯, 积极控制体质量, 定期体检监测是否存在血脂、尿酸等代谢指标的异常并及时纠正, 避免肝脂肪变性的进一步发展。

目前有关 HBV 感染与肝脂肪变性之间的关系尚不明确, CHB 合并肝脂肪变性究竟是否会对血清病毒学指标产生影响, 目前尚无明确定论。Wang 等 [17] 对 3 212 例 CHB 进行肝组织活检发现, 相较于单纯 CHB 患者, CHB 合并肝脂肪变性患者的血清 HBeAg、HBV DNA 以及肝组织内 HBsAg、HBcAg 染色阳性率更低, 肝组织内 HBsAg 染色阳性与肝脂肪变性的降低呈负相关, 而这种相关趋势也曾在国内学者宓余强等 [18] 的研究结果中出现, 并认为可能与肝细胞内脂肪变性影响了 HBV 在肝细胞中的生存环境, 抑制了 HBV DNA 的复制及 HBsAg 的表达有关。本研究通过对 270 例 CHB 患者的临床及病理资料分析发现, 肝脂肪变性与 CHB 患者血清 HBeAg、HBV DNA 载量并无相关性, 两组患者肝组织内 HBsAg、HBcAg 的染色表达比例亦并无差异, 与部分学者研究结果类似 [19-20], 提示 HBV 感染与 CHB 合并肝脂肪变性并无相关性, 更倾向于 CHB 合并肝脂肪变性的发生发展主要与超重/肥胖、血脂代谢紊乱等代谢因素相关, 与 Rastogi 等 [21] 观点相一致。

众所周知, 慢性丙型肝炎 (Chronic hepatitis C, CHC) 患者肝脂肪变性程度与肝纤维化程度呈正相关, CHC 合并肝脂肪变性可增加肝癌的发病率 [22-23]。但肝脂肪变性对 CHB 进展是否有明显影响, 目前尚有争议。Peng 等 [24] 和 Minakari 等 [25] 研究认为肝脂肪变性与 CHB 患者肝脏炎症活动度、纤维化分期均无相关性。但国内学者方红龙等 [26] 研究结果显示, 脂肪肝组的纤维化分期要高于非脂肪

肝组,并认为肝脂肪变性能促进 CHB 患者肝纤维化的发展,是肝脏纤维化进展的危险因素。本研究通过分析对比两组 CHB 患者的肝脏组织病理发现,非脂肪变性组的炎症活动度分级和纤维化分期均重于脂肪变性组,肝脂肪变性程度与肝脏炎症活动度分级及纤维化分期均为负相关,提示肝脂肪变性并不会加重 CHB 患者肝脏纤维化及肝组织损害程度,与部分学者研究结论相一致<sup>[19-20]</sup>,推测可能与 CHB 患者体内血清脂联素(Adiponectin, APN)水平相关,APN 作为脂肪细胞因子中唯一的负性调节激素,已被越来越多的研究证明在肝纤维化的形成及进展起到重要作用<sup>[27-28]</sup>。Hsu 等<sup>[29]</sup>研究显示,与无 HBV 感染的健康人群相比,慢性 HBV 感染者的血清 APN 水平显著升高( $P < 0.05$ ),而该团队后续研究则进一步发现高血清 APN 水平是 CHB 患者肝纤维进展的危险因素。由于肝脂肪变性程度与 APN 水平呈负相关,相较于单纯 CHB 患者,CHB 合并肝脂肪变性患者体内 APN 水平往往不高,因此可能并不会加重肝脏纤维化进展。然而本研究为回顾性且样本量较小,研究结果仅能提示肝脂肪变性与肝脏炎症活动度及纤维化之间存在一定相关性,尚需进行更多的大样本前瞻性研究加以验证和明确。

综上所述,本研究通过消除性别及年龄因素的干扰后发现 CHB 患者发生肝脂肪变性的主要危险因素为超重/肥胖及高脂血症,肝脂肪变性与血清 HBeAg、HBV DNA 并无相关性,但与肝脏炎症活动度分级及纤维化分期存在负相关,肝脂肪变性并不会加重 CHB 患者肝脏炎症及纤维化程度,但上述部分结论尚有争议,仍需要更多的临床及基础研究加以阐明。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 郑伟、潘宏仪:收集数据、论文撰写;吴青青、尹乔乔、戴伊宁:数据整理、统计学分析;潘红英:研究指导、论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

[1] Lonardo A, Loria P, Adinolfi LE, et al. Hepatitis C and steatosis: a reappraisal [J]. *J Viral Hepat*, 2006, 13(2): 73-80. DOI:10.1111/j.1365-2893.2005.00669.x.

[2] Bondini S, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C infection [J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2006, 52(2): 135-143. DOI:10.1111/j.1523-5378.2008.00626.x.

[3] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学会.慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J].*中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12): 889-905. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002.

Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The Guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update [J]. *Chin J Hepatol*, 2015, 23(12): 889-905. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002. (in Chinese)

- [4] Anuurad E, Shiwakuk K, Nogi A, et al. The new BMI criteria for Asians by the regional office for the Western pacific region of WHO are suitable for screening of overweight to prevent metabolic syndrome in elder Japanese workers [J]. *J Occup Health*, 2003, 45(6): 335-343. DOI:10.1539/joh.45.335.
- [5] 钱荣立.关于糖尿病的新诊断标准与分型[J].*中国糖尿病杂志*, 2000, 8(1): 5-6. DOI:10.3321/j.issn:1006-6187.2000.01.001.
- Qian RL. New diagnostic criteria and classification of diabetes mellitus [J]. *Chin J Diabetes*, 2000, 8(1): 5-6. DOI:10.3321/j.issn:1006-6187.2000.01.001. (in Chinese)
- [6] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC VII report [J]. *JAMA*, 2003, 289(19): 2560-2572. DOI: 10.1016/S1062-1458(03)00270-8.
- [7] 葛可佑,杨晓光,程义勇等.平衡膳食 合理营养 促进健康-解读《中国居民膳食指南(2007)》[J].*中国食物与营养*, 2008(5): 58-61. DOI:10.3969/j.issn.1006-9577.2008.05.019.
- Ge KY, Yang XG, Cheng YY, et al. Balanced diet and reasonable nutrition promote health- Interpretation of the Dietary guidelines for Chinese residents (2007) [J]. *Food and Nutrition in China*, 2008(5): 58-61. DOI:10.3969/j.issn.1006-9577.2008.05.019. (in Chinese)
- [8] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J].*中华心血管病杂志*, 2016, 44(10): 833-853. DOI:10.3760/cma.j.issn:0253-3758.2016.10.005.
- Joint Committee for the Revision of Chinese Guidelines on Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Adults. Chinese guidelines on prevention and treatment of dyslipidemia in adults [J]. *Chin J Cardiol*, 2016, 44(10): 833-853. DOI:10.3760/cma.j.issn:0253-3758.2016.10.005. (in Chinese)
- [9] Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia; to treat or not to treat [J]. *Cleve Clin J Med*, 2002, 69(8): 594, 597, 600-2 passim. DOI:10.3949/ccjm.69.8.594.
- [10] MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, et al. Pathology of the liver [M]. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995.
- [11] 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(2010 年修订版)[J].*中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3): 163-166. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.03.002.
- The Chinese National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease for the Chinese Liver Disease Association. Guidelines for management of nonalcoholic fatty liver disease: an updated and

- revised edition [J]. *Chin J Hepatol*, 2010, 18 (3): 163-166. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2010. 03. 002. (in Chinese)
- [12] 杨蕊旭, 范建高. 慢性乙型肝炎合并脂肪肝临床研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26 (1): 73-76. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2018. 01. 017.
- Yang RX, Fan JG. Clinical research advances in chronic hepatitis B complicated by fatty liver disease[J]. *Chin J Hepatol*, 2018, 26 (1): 73-76. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2018. 01. 017. (in Chinese)
- [13] 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 (1): 44-52. DOI: 10. 1002/hep. 20734.
- [14] Zhu JZ, Zhou QY, Wang YM, et al. Prevalence of fatty liver disease and the economy in China: A systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (18): 5695-5706. DOI: 10. 3748/wjg. v21. i18. 5695.
- [15] Shin KY, Lee WS, Chung DW, et al. Influence of obesity on the severity and clinical outcome of acute pancreatitis [J]. *Gut Liver*, 2011, 5 (3): 335-339. DOI: 10. 5009/gnl. 2011. 5. 3. 335.
- [16] Marques-Vidal P, Velho S, Waterworth D, et al. The association between inflammatory biomarkers and metabolically healthy obesity depends of the definition used[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2012, 66 (4): 426-435. DOI: 10. 1038/ejcn. 2011. 170.
- [17] Wang MM, Wang GS, Shen F, et al. Hepatic steatosis is highly prevalent in hepatitis B patients and negatively associated with virological factors [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59 (10): 2571-2579. DOI: 10. 1007/s10620-014-3180. 9.
- [18] 宓余强, 刘勇钢, 徐亮, 等. 慢性乙型肝炎患者肝脂肪变与肝脏 HBsAg 和 HBeAg 的关系[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32 (5): 316-319. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2012. 05. 009.
- Mi YQ, Liu YG, Xu L, et al. The association between hepatic steatosis and HBsAg and HBeAg in chronic hepatitis B patients [J]. *Chin J Dig*, 2012, 32 (5): 316-319. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2012. 05. 009. (in Chinese)
- [19] 王明芳, 林苏, 吴银莲, 等. 慢性乙型肝炎患者肝脂肪变性与血清、肝组织病毒因素的关系[J]. *中华传染病杂志*, 2016, 34 (3): 141-145. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6680. 2016. 03. 002.
- Wang MF, Lin S, Wu YL, et al. The correlation between fatty liver disease and serum and histological viral parameters in patients with chronic hepatitis B[J]. *Chin J Infect Dis*, 2016, 34 (3): 141-145. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6680. 2016. 03. 002. (in Chinese)
- [20] 张志侨, 王功遂, 康凯夫, 等. 基于 216 对配对病例研究慢性乙型肝炎患者肝脂肪变性的临床和病理特征[J]. *中华传染病杂志*, 2016, 34 (3): 146-150. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6680. 2016. 03. 003.
- Zhang ZQ, Wang GS, Kang KF, et al. The clinical and pathological features of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis B based on a matched case-control study[J]. *Chin J Infect Dis*, 2016, 34 (3): 146-150. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6680. 2016. 03. 003. (in Chinese)
- [21] Rastogi A, Sakhuja P, Kumar A, et al. Steatosis in chronic hepatitis B: prevalence and correlation with biochemical, histology, viral, and metabolic parameters [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2011, 54 (3): 454-459. DOI: 10. 4103/0377-4929. 85074.
- [22] Cheung O, Sanyal AJ. Hepatitis C infection and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Liver Dis*, 2008, 12 (3): 573-585. DOI: 10. 1016/j. cld. 2008. 03. 005.
- [23] Cross TJ, Quaglia A, Hughes S, et al. The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection[J]. *J Viral Hepat*, 2009, 16 (7): 492-499. DOI: 10. 1111/j. 1365-2893. 2009. 01098. x.
- [24] Peng D, Han Y, Ding H, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B patients is associated with metabolic factors more than viral factors[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23 (7Pt1): 1082-1088. DOI: 10. 1111/j. 1440-1746. 2008. 05478. x.
- [25] Minakari M, Molaei M, Shalmani HM, et al. Liver steatosis in patients with chronic hepatitis B infection: host and viral risk factors [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21 (5): 512-516. DOI: 10. 1097/MEG. 0b013e328326792e.
- [26] 方红龙, 吴金明, 张雪琴, 等. 非酒精性脂肪性肝病对慢性乙型肝炎肝脏炎症及纤维化程度的影响[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2011, 20 (2): 121-123. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5709. 2011. 02. 007.
- Fang HL, Wu JM, Zhang XQ, et al. Effect of non-alcoholic fatty liver disease on the degree of liver inflammation and fibrosis in patients with chronic hepatitis B[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 20 (2): 121-123. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5709. 2011. 02. 007. (in Chinese)
- [27] Adolph TE, Grander C, Grabherr F, et al. Adipokines and non-alcoholic fatty liver disease: Multiple interactions [J]. *Inc J Mol Sci*, 2016, 18 (8): 2373-2395. DOI: 10. 3390/ijms18081649.
- [28] Abenavoli L, Milic N, Di Renzo L, et al. Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (31): 7006-7016. DOI: 10. 3748/wjg. v22. i31. 7006.
- [29] Hsu CS, Liu WL, Chao YC, et al. Adipocytokines and liver fibrosis stages in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Hepatol Int*, 2015, 9 (2): 231-242. DOI: 10. 1007/s12072-015-9616-2.

(收稿日期: 2019-01-30)

(本文编辑: 彭芳)