

DOI: 10.16505/j.2095-0136.2019.0029

· 论 著 ·

# 非基因 3 型慢性丙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病的流行病学调查

陈海艳, 童照威, 沈斌, 童涌, 李晓峰, 张龙琪, 王伟洪  
湖州市中心医院感染科, 浙江 湖州 313000

**摘要:** **目的** 对非基因 3 型慢性丙型肝炎患者发生非酒精性脂肪性肝病进行流行病学调查。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2018 年 10 月在湖州市中心医院诊治的 196 例非基因 3 型慢性丙型肝炎患者的临床资料, 将 89 例合并非酒精性脂肪性肝病 (排除因长期饮酒导致的脂肪肝) 患者设为试验组, 将 107 例未发生脂肪肝患者设置为对照组。对所有入组患者的一般特征、血清生化指标、丙型肝炎病毒载量等指标进行统计学分析, 调查慢性丙型肝炎患者合并非酒精性脂肪性肝病的流行病学特征。**结果** 89 例非基因 3 型慢性丙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病的患者中男女性别差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );  $>40 \sim 50$  岁年龄段患者合并非酒精性脂肪性肝病的发生率 (43.8%) 显著高于其他年龄段患者 (20~40 岁 10.1%,  $>50 \sim 60$  岁 29.2%,  $>60$  岁 16.9%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 拥有脂肪肝家族史、肥胖、糖尿病与其发病密切相关, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗结束后试验组体质量指数 (BMI) [ $(23.49 \pm 2.06)$  kg/m<sup>2</sup> vs  $(19.97 \pm 1.82)$  kg/m<sup>2</sup>], 丙氨酸氨基转移酶 [ $(76.57 \pm 21.58)$  U/L vs  $(40.52 \pm 15.93)$  U/L], 总胆固醇 [ $(6.71 \pm 0.80)$  mmol/L vs  $(3.15 \pm 0.67)$  mmol/L], 甘油三酯 [ $(3.17 \pm 0.68)$  mmol/L vs  $(1.02 \pm 0.37)$  mmol/L] 均高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 非基因 3 型慢性丙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病与拥有脂肪肝家族史、肥胖、糖尿病密切相关, 原因可能与这部分人群遗传基因易感或合并代谢综合征有关。 $40 \sim 50$  岁年龄段患者发病率显著高于其他年龄段人群, 可能与这一年龄段人群机体代谢水平较青年人群下降以及生活方式不当 (过量进食或饮酒、运动量少) 有关。

**关键词:** 丙型肝炎, 慢性, 非基因 3 型; 非酒精性脂肪性肝病; 流行病学; 调查

**中图分类号:** R512.6+3 **文献标识码:** A **文章编号:** 2095-0136 (2019) 03-0220-04

## Epidemiological study of non-genotype 3 chronic hepatitis C complicated with non-alcoholic fatty liver disease

CHEN Hai-yan, TONG Zhao-wei, SHEN Bin, TONG Yong, LI Xiao-feng,  
ZHANG Long-qi, WANG Wei-hong

Department of Infectious Diseases, Central Hospital of Huzhou City, Huzhou, Zhejiang 313000, China

Corresponding author: WANG Wei-hong, E-mail: hzwwh0606@163.com

**Abstract: Objective** To study the epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in patients with non-genotype 3 chronic hepatitis C. **Methods** Retrospective analysis of clinical data of 196 patients with non-genotype 3 chronic hepatitis C diagnosed at the Central Hospital of Huzhou City from January 2013 to October 2018 was conducted and 89 patients with non-alcoholic fatty liver disease (excluding long-term drinking) were found. The patients with fatty liver were set as the experimental group, while 107 patients without fatty liver diseases as the control group. The general characteristics of all patients, serum biochemical indicators, hepatitis C virus load and other indicators were statistically analyzed to study the epidemiological features of patients with chronic hepatitis C combined with non-alcoholic fatty liver disease. **Results** There were no significant differences in gender between the 89 patients with non-genotype 3 chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease ( $P > 0.05$ ). The ratio of patients aged  $>40 \sim 50$  years (43.8%) was significantly higher than that of other age groups (10.1% for 20-40 year group, 29.2% for  $>50 \sim 60$  year group and 16.9% for  $>60$  year

**基金项目:** 湖州市科学技术局公益性应用研究项目 (2016GYB05)

**作者简介:** 陈海艳, 硕士, 住院医师, 主要从事肝病的临床与基础研究工作

**通讯作者:** 王伟洪, E-mail: hzwwh0606@163.com

group,  $P$  all  $< 0.05$ ). Family history of fatty liver, obesity, and diabetes were closely related to the onset of the disease ( $P < 0.05$ ). BMI [ $(23.49 \pm 2.06)$  kg/m<sup>2</sup> vs  $(19.97 \pm 1.82)$  kg/m<sup>2</sup>], alanine aminotransferase [ $(76.57 \pm 21.58)$  U/L vs  $(40.52 \pm 15.93)$  U/L], total cholesterol [ $(6.71 \pm 0.80)$  mmol/L vs  $(3.15 \pm 0.67)$  mmol/L] and triglyceride [ $(3.17 \pm 0.68)$  mmol/L vs  $(1.02 \pm 0.37)$  mmol/L] in the experimental group were higher than that in the control group after treatment ( $P$  all  $< 0.05$ ). **Conclusions** Non-genotype 3 chronic hepatitis C with non-alcoholic fatty liver disease is closely related to family history of fatty liver, obesity and diabetes.

**Key words:** Hepatitis C, chronic, non-genotype 3; Non-alcoholic fatty liver disease; Epidemiology; Investigation

丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染是全球慢性肝病的重要病因之一, 在全球范围内, 估计有 71.1 万个体慢性感染丙型肝炎病毒, 其中 10%~20% 会发生肝脏并发症包括失代偿期肝硬化和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[1]</sup>。宿主、合并感染其他病毒、环境因素等已经成为影响慢性丙型肝炎疾病进展的重要因素, 包括 patatin 启动样磷脂酶结构域蛋白 3 (PNPLA3)、性别、肥胖、糖尿病、合并感染人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)、HCV 感染时间以及饮酒等。其中脂肪肝及其相关的糖代谢异常与慢性丙型肝炎的严重程度有关, 前者的产生可导致肝纤维化程度升高<sup>[2-3]</sup>。引起脂肪肝的原因包括“酒精性”和“非酒精性”两大类, 其中“非酒精性”的界定是指无过量饮酒史 (男性饮酒折合乙醇量  $< 30$  g/d, 女性  $< 20$  g/d) 和其他可以导致脂肪肝的特定原因<sup>[4]</sup>。为调查非基因 3 型慢性丙型肝炎患者发生非酒精性脂肪性肝病的流行病学特点, 本课题组选取 2013 年 1 月至 2018 年 10 月在湖州市中心医院诊治的 89 例非基因 3 型慢性丙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 患者与 107 例未合并脂肪肝患者的临床资料进行分析, 报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 资料** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2018 年 10 月在湖州市中心医院诊治的 196 例非基因 3 型慢性丙型肝炎患者临床资料, 所有患者均完成聚乙二醇干扰素 (peg-IFN $\alpha$ -2a) 联合利巴韦林 (RBV) (以下简称 PR) 方案抗病毒治疗, 资料完整。选取 89 例慢性丙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病患者作为试验组, 男性 48 例, 女性 41 例; 年龄 25~74 岁, 平均  $(56.7 \pm 11.4)$  岁; 选取 107 例慢性丙型肝炎无合并脂肪肝患者为对照组, 男性 53 例, 女性 54 例; 年龄 23~72 岁, 平均  $(54.5 \pm 13.2)$  岁。入组患者均符合非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 更新版)<sup>[4]</sup> 和丙型肝炎防治指南 (2015 年更新版)<sup>[5]</sup> 临床诊断标准。两组患者均采用 Peg-IFN $\alpha$ -2a 135/180  $\mu$ g 联合 RBV 900~1 200 mg 抗病毒治疗, 患者及家属对治疗方法等完全知晓, 且自愿签署知情同意书, 排除聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗失败, 或不能耐受其不良反应而终止治疗, 或合并酒精性脂肪性肝病 (alcoholic steatohepatitis)、肝硬化、肝细胞癌的患者。治疗前两组患者性别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、肝功能、血脂等差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 两组慢性丙型肝炎患者基线临床资料比较

组别	病例数	男性例数/ 女性例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	HCV RNA (10 <sup>6</sup> IU/ml)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TB ( $\mu$ mol/L)	Chol (mmol/L)	TG (mmol/L)
试验组	89	48/41	56.7 $\pm$ 11.4	23.5 $\pm$ 3.4	3.4 $\pm$ 2.8	87.3 $\pm$ 59.2	78.7 $\pm$ 48.0	27.8 $\pm$ 32.9	3.9 $\pm$ 2.7	2.4 $\pm$ 1.8
对照组	107	53/54	54.5 $\pm$ 13.2	21.6 $\pm$ 3.1	4.3 $\pm$ 2.5	69.3 $\pm$ 47.1	61.5 $\pm$ 39.4	26.4 $\pm$ 31.7	3.4 $\pm$ 2.5	1.9 $\pm$ 1.5

注: BMI 表示体质量指数; BMI  $> 24$  定义为肥胖; HCV RNA 表示丙型肝炎病毒载量; ALT 表示丙氨酸氨基转移酶; AST 表示天冬氨酸氨基转移酶; TB 表示总胆红素; Chol 表示总胆固醇; TG 表示甘油三酯。

**1.2 方法** 收集 196 例入组患者的临床资料, 基因分型检测均为非基因 3 型, 将患者基本信息、身高、体质量、血清生化学指标、HCV RNA 等进

行分类整理。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 计量资料采

用  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者性别、年龄构成分析

试验组中, 发生非酒精性脂肪性肝病的男性与女性差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );  $>40 \sim 50$  岁年龄阶段合并脂肪肝发病率显著高于其他年龄阶段, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者性别、年龄构成分析

项目	总例数	试验组		对照组		$\chi^2$ 值	P 值
		例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)		
性别							
男性	101	48	53.9	53	49.5	0.376	0.539
女性	95	41	46.1	54	50.5		
年龄 (岁)							
20~40	32	9	10.1	23	21.5		
>40~50	69	39	43.8	30	28.0	7.835	0.049
>50~60	57	26	29.2	31	29.0		
>60	38	15	16.9	23	21.5		

### 2.2 试验组与对照组二者的相关因素比较

慢性丙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病与拥有脂肪肝家族史、肥胖、糖尿病密切相关 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.3 治疗结束后两组患者 BMI 及生化指标比较

治疗结束后两组患者天冬氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TB) 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 试验组体质量指数 (body mass index, BMI)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆固醇、甘油三酯均高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 3 两组患者的相关因素比较

相关因素	调查例数	试验组	对照组	$\chi^2$ 值	P 值
脂肪肝家族史					
有	68	52	16	40.529	0.000
无	128	37	91		
肥胖					
有	79	68	11	88.295	0.000
无	117	21	96		
糖尿病					
有	34	29	5	26.399	0.000
无	162	60	102		

表 4 治疗结束后两组患者 BMI 及生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	ALT (U/L)	AST (U/L)	TB ( $\mu$ mol/L)	Chol (mmol/L)	TG (mmol/L)
试验组	23.49 $\pm$ 2.06	76.57 $\pm$ 21.58	69.61 $\pm$ 15.58	23.84 $\pm$ 9.22	6.71 $\pm$ 0.80	3.17 $\pm$ 0.68
对照组	19.97 $\pm$ 1.82	40.52 $\pm$ 15.93	38.42 $\pm$ 14.81	18.52 $\pm$ 8.41	3.15 $\pm$ 0.67	1.02 $\pm$ 0.37
$t$ 值	17.55	18.81	19.70	5.82	46.97	40.29
P 值	0.031	0.004	0.172	0.115	0.000	0.000

注: BMI 表示体质量指数; ALT 表示丙氨酸氨基转移酶; AST 表示天冬氨酸氨基转移酶; TB 表示总胆红素; Chol 表示总胆固醇; TG 表示甘油三酯。

### 2.4 治疗结束后两组患者 HCV RNA 及不良反应比较

治疗结束时两组患者 HCV RNA 均低于检测下限, 治疗结束后 24 周再次检测 HCV RNA 仍低于检测下限, 两组患者均获得了持续病毒学应答。两组患者不良反应均较轻微, 表现为乏力、疲劳、头晕和失眠等, 均能耐受。

## 3 讨论

我国 HCV 感染是世界上最严重的国家之一, 据报道, 在 HCV 感染的患者中, 肝脂肪变性的患病率约为 40%~85%<sup>[6]</sup>。合并脂肪肝的慢性丙型

肝炎患者与单纯的慢性丙型肝炎患者比较, 发生肝硬化、肝癌的概率均显著增高<sup>[2]</sup>。由于 HCV 在生命周期中利用宿主脂质代谢, 可引起肝脂肪变性和胰岛素抵抗, 对于非基因 3 型患者来说肝脏脂肪变性最常见的原因则为体质量指数增加和内脏肥胖<sup>[7]</sup>。HCV 可能在四个方面干扰脂质代谢: 增加脂质生成基底的可用性、增加从头脂肪生成、减少脂肪底物的氧化和减少脂肪底物从肝细胞向血液中的输出<sup>[8]</sup>。随着 NAFLD 和非酒精性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 在 HCV 感染人群中的发病率不断上升, 慢性丙型肝炎病毒感染往往叠加潜在宿主因素。研究发现 HCV 核心蛋白通过

与转录机制的相互作用及修饰染色质的酶而改变基因表达, 已被认为在 HCV-宿主细胞相互作用中发挥关键作用<sup>[9]</sup>。此外 HCV 感染增加了罹患糖尿病的风险, 而糖尿病又增加了罹患肝脂肪变性的风险<sup>[10]</sup>。本研究发现, 非基因 3 型慢性丙型肝炎患者发生非酒精性脂肪性肝病的男女性发病率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );  $>40 \sim 50$  岁年龄阶段合并脂肪肝发病率显著高于其他年龄段, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 可能与这一年龄阶段的人群机体代谢水平较青年人群下降以及生活方式不当 (过量进食或饮酒、运动量少) 有关。此外, 本研究还发现慢性丙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病与拥有脂肪肝家族史、肥胖、糖尿病密切相关 ( $P < 0.05$ ), 原因可能与这部分人群遗传基因易感或合并代谢综合征有关。Aghemo 等<sup>[11]</sup> 研究发现采用干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗实现 SVR 后可以防止胰岛素抵抗的发展, 而治疗失败是胰岛素抵抗从头发展的独立危险因素。本研究发现 PR 方案治疗结束后两组患者天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 试验组 BMI、丙氨酸氨基转移酶、总胆固醇、甘油三酯均高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 导致这种差异的原因可能与慢性丙型肝炎合并 NAFLD 患者促炎介质和肝 X 受体调节的脂肪生成基因表达增强有关<sup>[12]</sup>。治疗结束后两组患者均获得了持续病毒学应答, 两组患者不良反应均较轻微, 表现为乏力、疲劳、头晕和失眠等, 均能耐受。目前, 慢性丙型肝炎治疗进入直接抗病毒药物 (DAAs) 时代, Nouredin 等<sup>[13]</sup> 研究发现 47.5% 的 HCV 患者使用 DAAs 抗病毒治疗获得 SVR 后仍患有脂肪变性, 并且一些发生脂肪变性患者尽管转氨酶正常, 但临床上仍具有显著的纤维化, 以上发现突出了对这些获得 SVR 后患者进行脂肪变性和纤维化评估的重要性。因此, 我们建议对 BMI 异常或合并 NAFLD 等危险因素患者进行 SVR 后脂肪变性和纤维化评估。对于发现有肝脏脂肪变性的患者, 及早采取干预措施且长期随访十分必要。

### 参考文献

- [1] WHO. Global hepatitis report, 2017 [EB/OL]. [2018-12-01]. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
- [2] Rao H, Wu E, Fu S *et al*. The higher prevalence of truncal obesity and diabetes in American than Chinese patients with chronic hepatitis C might contribute to more rapid progression to advanced liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*,

2017, 46 (8): 731-740.

- [3] Lingala S, Ghany MG. Natural history of hepatitis C [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2015, 44 (4): 717-734.
- [4] Chinese Medical Association Liver Diseases Branch Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Group, Chinese Medical Doctor Association of Fatty Liver Diseases Expert Committee. Guidelines for the prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease, 2018 updated version [J]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi*, 2018, 26 (3): 195-203. (in Chinese)  
中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 更新版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26 (3): 195-203.
- [5] Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Disease, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for hepatitis C: 2015 updated version [J]. *Zhongguo Bingdubing Zazhi*, 2015, 5 (6): 425-447. (in Chinese)  
中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南 (2015 年更新版) [J]. *中国病毒病杂志*, 2015, 5 (6): 425-447.
- [6] Yasui K, Harano Y, Mitsuyoshi H, *et al*. Steatosis and hepatic expression of genes regulating lipid metabolism in Japanese patients infected with hepatitis C virus [J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45 (1): 95-104.
- [7] Patel S, Jinjavadia R, Patel R, *et al*. Insulin resistance is associated with significant liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a systemic review and meta-analysis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50 (1): 80-84.
- [8] Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, *et al*. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (23): 7089-7103.
- [9] Kao CC, Yi G, Huang HC. The core of hepatitis C virus pathogenesis [J]. *J Curr Opin Virol*, 2016, 17: 66-73.
- [10] Kralj D, Jukic LV, Stojisavljevic S, *et al*. Hepatitis C virus, insulin resistance, and steatosis [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2016, 11 (4): 66-75.
- [11] Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, *et al*. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C [J]. *J Hepatol*, 2012, 56 (5): 1681-1687.
- [12] Lima-Cabello E, Garcia-Mediavilla MV, Miquilena-Colina ME, *et al*. Enhanced expression of pro-inflammatory mediators and liver X-receptor-regulated lipogenic genes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C [J]. *J Clin Sci (Lond)*, 2011, 120 (6): 239-250.
- [13] Nouredin M, Wong MM, Todo T, *et al*. Fatty liver in hepatitis C patients post-sustained virological response with direct-acting antivirals [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24 (11): 1269-1277.

收稿日期: 2018-12-11 修回日期: 2019-03-01 责任编辑: 刘磊