

[18] Post D, Held JM, Ketterer MR, et al. Comparative analyses of proteins from *Haemophilus influenzae* biofilm and planktonic populations using metabolic labeling and mass spectrometry[J]. BMC Microbiol, 2014, 14(1): 329-345.

[19] Casino P, Rubio V, Marina A. The mechanism of signal transduction by two-component systems[J]. Curr Opin Struct Biol, 2010, 20(6): 763-771.

[20] Unal CM, Singh B, Fleury C, et al. QseC controls biofilm formation of non-typeable *Haemophilus influenzae* in addition to an AI-2-dependent mechanism[J]. Int J Med Microbiol, 2013, 302(6): 261-269.

[21] Armbruster CE, Hong W, Pang B, et al. Indirect pathogenicity of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in polymicrobial otitis media occurs via interspecies quorum signaling[J]. MBio, 2011, 1(3). e00102-10.

[22] Chelsie EA, Hong WZ, Pang B, et al. LuxS promotes biofilm maturation and persistence of nontypeable *haemophilus influenzae* in vivo via modulation of lipooligosaccharides on the bacterial surface [J]. Infection And Immunity, 2009, 77(9): 4081-4091.

[23] 罗锐军, 陆春, 李纪兵. 生物膜耐药机制研究进展[J]. 微生物学杂志, 2014, 34(1): 92-95.

[24] Bochra Koudhi, Yasir Mohammed A. Al Qurashi, Kamel Chaieb. Drug resistance of bacterial dental biofilm and the potential use of natural compounds as alternative for prevention and treatment.

• 综 述 •

乙型肝炎合并脂肪肝的研究现状

滕 颖 综述, 侯 伟 审校
(天津市第二人民医院检验科, 天津 300192)

关键词: 乙型肝炎; 脂肪肝; 肝纤维化
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 22. 032 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2015)22-3297-03

乙型肝炎(以下简称“乙肝”)是一种较常见的威胁人类健康的传染性疾病,感染乙肝病毒(HBV)后大部分患者逐渐转归为慢性乙肝(CHB),这部分患者临床表现为肝功能正常或肝功能轻微异常,但均能进行正常的工作和生活。脂肪肝根据病因被分为酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝(NAFLD),NAFLD是指无过量饮酒的情况下,肝脏发生以肝实质细胞脂肪储存为特征的临床病理综合征。NAFLD发病率逐年升高,已成为西方发达国家第一大慢性肝病及肝功能异常的首要病因。而在中国及其他发展中国家,NAFLD的发病率也日趋升高,且呈低龄化趋势。CHB患者也不例外的面临NAFLD风险,因此,部分人同时合并患有CHB和NAFLD,虽然有学者认为脂肪肝与HBV无关^[1],CHB患者肝细胞脂肪变的发生主要与患者的代谢因素相关,而非HBV所致^[2]。而更多的研究则趋于认同两种疾病间相互作用。目前关于乙肝合并脂肪肝患者群的研究主要集中于CHB合并NAFLD患者与单纯CHB患者、单纯NAFLD患者的比较,涉及的项目包括CHB患者合并NAFLD的风险预测及早期诊断、生化指标、病毒学

Microbial Pathogenesis, 2015, 80(2): 39-49.

[25] 李军帅, 余加林, 董莹, 等. 低频超声增强万古霉素对导管表皮葡萄球菌生物被膜影响的体内实验[J]. 中国抗菌药物杂志, 2014, 39(6): 466-469.

[26] del Pozo JL, Rouse MS, Mandrekar JN, et al. Effect of electrical current on the activities of antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa*, *staphylococcus aureus*, and *staphylococcus epidermidis* biofilms[J]. Antim Agen Chem, 2009, 53(4): 35-40.

[27] Tre-Hardy M, Vanderbist F, Traore H, et al. In vitro activity of antibiotic combinations against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and planktonic cultures. [J]. Intern J Antim Agen, 2008, 31(4): 329-336.

[28] Tre-Hardy M, Mace C, El Manssouri N, et al. Effect of antibiotic co-administration on young and mature biofilms of cystic fibrosis clinical isolates; the importance of the biofilm model[J]. Intern J Antim Agen, 2009, 33(1): 40-45.

[29] 高雪, 张玉妥, 林彦涛, 等. 氨溴索对流感嗜血杆菌生物膜清除和膜内杀菌作用研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(10): 721-723.

[30] 贾鸣, 胡晓梅, 孙卫忠, 等. 噬菌体 PaP3 多糖解聚酶对铜绿假单胞菌生物膜的作用研究[J]. 免疫学杂志, 2008, 24(2): 184-187.

(收稿日期: 2015-06-16)

指标、病理特点、治疗效果等,通过以上指标的对比,学者们对CHB和NAFLD相互影响的作用机制做出了不尽相同的推测。

1 NAFLD对CHB的影响

1.1 合并脂肪肝的CHB患者的特异性诊断指标 彭红等^[3]的研究发现合并脂肪肝的CHB患者血清脂联素(ADP)水平明显降低,并与三酰甘油(TG)升高关系密切,而单纯CHB患者ADP水平则明显升高,该研究者推测由于合并了NAFLD,ADP对肝脏的保护作用下降。该研究者认为,ADP能减轻肝细胞TG堆积,预防肝细胞脂肪变性,能减轻炎性反应对肝细胞的损伤,各种原因造成的低ADP血症或ADP生物活性下降,都可能导致肝脏代谢障碍。陈建能等^[4]发现在CHB患者治疗与随访中,一旦体质质量指数(BMI)和腰臀比(WHR)升高,将促进CHB患者肝内脂肪沉积,伴有NAFLD的潜在可能性增大,即控制BMI、WHR的升高,是CHB患者预防肝脂肪变发生的有效途径。施军平等^[5]通过回顾性分析发现NAFLD患者代谢综合症的患病率高于CHB患者,这两类患者代谢综

合征与肝纤维化程度相关。即不论是 CHB 还是 NAFLD 患者,代谢综合征都是肝纤维化的独立危险因素。李颖莉等^[6]的研究发现平均血小板体积(MPV)与 CHB 合并 NFALD 的发生相关,MPV 是 CHB 合并 NFALD 的独立危险因素之一,在 CHB 患者中,通过监测 MPV 可早期诊断 NFALD 存在。Shen 等^[7]发现 CHB 合并 NAFLD 患者肝组织中单核趋化蛋白-1(MCP-1)表达水平高于单纯 CHB 患者,故 MCP-1 的水平可用于诊断 CHB 患者是否合并 NAFLD。郭宝玲等^[8]发现 NAFLD 患者肝组织未见免疫紊乱证据,但 IgA、IgM、IgG 在肝组织中呈弥漫性表达,且表达程度与肝组织脂肪变程度呈正相关,原因有待进一步研究。合并亚临床型 HBV 感染并不会对 NAFLD 的临床指标及组织学损伤程度产生影响。

1.2 合并脂肪肝的 CHB 患者的生化指标变化 值得注意的是诸多学者对生化指标和病毒学指标的意见不一。陈建能等^[4]的研究中有个比较有趣的发现,生化指标上肝脂肪变组患者天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)明显低于无肝脂肪变组,该研究者认为可能与肝脂肪变组合并 NAFLD 有关。同时对患者进行病理检测发现,CHB 合并肝脂肪变患者的肝细胞炎症活动度分级和纤维化分期均较无肝脂肪变患者轻,该研究者推测 HBV 感染与肝脂肪变两者共存,脂肪变可能并不影响 HBV 感染患者肝脏炎症反应及纤维化程度。张要栋等^[9]对于生化指标的研究得出了相反的结果,即 CHB 合并 NAFLD 组血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、AST 和 GGT 水平较单纯 CHB 组和单纯 NAFLD 组明显增高,但同时研究结果也表明 CHB 合并 NAFLD 组的血清 HBV-DNA 滴度较单纯 CHB 组明显降低,且与肝脂肪变程度有关。于是该研究者推测是否 HBV-DNA 滴度与肝脂肪变呈负相关。这种相关趋势在宓余强等^[10]的研究数据中也曾呈现,且该研究者认为并存的肝脂肪变对 CHB 患者肝脏炎症损伤和进展性肝纤维化可能并无不良影响,而 HBV DNA 滴度是否与肝脂肪变呈负相关有待进一步验证。该研究者的后续研究做出新的推测,认为肝细胞脂肪变有可能会影响 HBV 在肝脏的生存环境,抑制 HBV DNA 的复制及乙肝表面抗原(HBsAg)的表达^[11]。从而有助于宿主清除病毒。本文笔者认为,NAFLD 对是否 CHB 有机制未明的保护作用或是掩盖作用尚需进一步的流行病学研究证实。

1.3 合并脂肪肝的 CHB 患者的治疗 关于治疗方面,广大的医务工作者在工作实践中应用了大量的药物治疗 CHB 合并脂肪肝,并且比较了这些药物的作用,探讨了药物的作用机制,以及药物的联合使用等。张立真^[12]用水飞蓟宾治疗 CHB 合并脂肪肝,取得了明显的临床疗效,能有效地降低血脂,改善肝功能。姜宁华^[13]通过对比试验后证实易善复治疗病毒性肝炎合并脂肪肝对促进肝脏脂肪代谢、降低血脂、修复损伤的肝细胞有明显的功效。卞冬雪等^[14]用大黄酸来治疗 HBV 合并 NAFLD 的转基因小鼠,其结论是大黄酸对肝组织病变作用有限,但可一定程度上改善 CHB 合并 NAFLD 小鼠的糖脂代谢。陈梅琴等^[15]在对 CHB 合并 NAFLD 及单纯 CHB 2 组患者的核苷类似物抗病毒试验中得出结论,合并 NAFLD 可影响 CHB 患者生物化学应答和血清学应答,并影响其早期病毒学应答。应若素等^[16]通过干扰素和核苷类似物两类抗病毒药物

的实验也得出了相同的结论。而施军平等^[17]的试验表明聚乙二醇干扰素 α 治疗 CHB 合并脂肪肝患者 48 周时生化学应答可能会受影响,但不影响病毒学应答。曾引财等^[18]通过实验对比认为联合使用多烯磷脂酰胆碱能明显提高 CHB 并发 NAFLD 患者的阿德福韦酯抗病毒应答率,其机制可能与改善此类患者肝细胞内的脂肪蓄积有关。国内学者有将中西医结合起来治疗病毒性肝炎合并脂肪肝的尝试,韩玉香等^[19]以健肝降脂丸配伍干扰素进行的抗病毒联合抗脂肪肝治疗能明显改善 CHB 合并 NAFLD 患者肝功能及血脂指标,提高 HBV DNA 阴转率。莫冰泉等^[20]认为以凯西莱注射液静滴配合口服柴芍六君汤的治疗较单独以凯西莱注射液静滴治疗对肝功能及脂肪肝的改善效果更强。张德勇等^[21]用自拟脂康饮治疗 HBV 合并脂肪肝获得较好疗效。车念聪^[22]通过总结中医治疗病毒性肝炎合并脂肪肝的诸多研究提出其发病机制要点在肝脾肾三脏功能失调而致寒湿痰瘀互阻于肝,因此,要从中医的辨证思路出发,调理肝脾肾三脏,解决疾病中的寒湿痰瘀。

2 CHB 对 NAFLD 的影响

不仅脂肪肝对乙肝的影响作用结论不一,关于乙肝对脂肪肝的影响同样存在争议,来自对香港某人群的调查显示 HBV 感染导致脂肪肝患病率降低,同时,降低了高脂血症和代谢综合征的患病率,由此推论病毒复制可以影响脂质代谢^[23]。而沈薇在第四届全国脂肪性肝病专题研讨会上梳理了 HBV 众多编码产物中 HBx 对肝细胞脂代谢调节的机制,得出了是 HBV 感染增加了宿主发生脂肪肝的易感性的结论^[24]。陈娟等^[25]试验进一步表明 HBx-LXR α -SREBP-1/FAS 通路可能参与了调节脂质代谢相关基因的转录和表达,可能是引起肝细胞脂肪变发生的重要分子机制之一。

以上研究得出的结论不尽相同,但其中的一部分研究结论提示 HBV 感染有助于预防 NAFLD,而 NAFLD 又有利于 HBV 一些指标的降低。但事实真是如此乐观么?有学者报告指出年龄大于或等于 40 岁、乙肝 E 抗原(HBeAg)阴性、低病毒载量患者的组织学改变较重,肝组织损伤程度与脂肪肝程度无显著相关^[26]。这就抛出了新的问题,按照上述文献的分析,合并 NAFLD 可降低 HBV-DNA 滴度及部分生化指标,同时减少抗原的表达,但病毒载量的降低反而加剧肝组织损伤,且损伤程度和脂肪肝程度无显著相关性。这明显是个相悖的推论。张净等^[27]成功建立了慢性 HBV 感染合并 NAFLD 动物模型,为进一步研究 CHB 合并 NAFLD 发病机制、药物筛选及疗效评价等提供了可靠的实验平台。并且建模过程中的数据提示肝脂肪变和 NAFLD 可能并不影响 HBV 的复制,同时验证了以往的观点,即雌激素可发挥肝脏保护作用,减轻慢性 HBV 感染合并 NAFLD 所引发的肝脏损伤反应。综上所述,以上研究的数据难以形成统一的结论,目前难以解释的实验数据有待经过更多的研究进一步阐明其中的机制。

3 小 结

乙肝之所以被重视,不仅是因为会影响机体代谢,更是因为乙肝会造成肝损伤,进而发展为肝纤维化或者肿瘤。NAFLD 近年来越来越受到重视也是由于其可增加肝脏发生纤维化的概率。通常认为该两种疾病共存会协同作用于肝脏,加剧肝脏的损伤,所以各种研究旨在阐明机制,预防两种疾病

同时发生,防止因协同损伤作用加速肝脏纤维化的进程。虽然目前有资料表明两者之间有良性的影响,可降低生化指标及病毒学指标,但是如果不能降低肝纤维化的概率,那么上述指标变化的临床意义有限。笔者认为,未来关于乙肝合并脂肪肝的研究应更着重于肝纤维化指标的考量,找出更直接与肝纤维化相关的独立危险因素,以寻找遏制肝脏损伤的途径,提高患者远期生存率。

参考文献

[1] 徐启桓,揭育胜,舒欣,等. 脂肪肝与 HBV 感染、高脂血症及 ALT 异常的相关分析[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2009,23(2): 141-143.

[2] 施军平,范建高,武瑞,等. 宿主和病毒因素在慢性乙型肝炎肝细胞脂肪变中的作用[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2008,22(5):324-326.

[3] 彭红,杨健,麦润章,等. 慢性乙型肝炎患者血清脂联素水平及其与代谢指标的关系[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30(4):354-356.

[4] 陈建能,庄群瑛,陈碧芬,等. 慢性乙型肝炎合并肝脂肪变的影响因素[J]. 中华传染病杂志,2013,31(3):160-165.

[5] 施军平,苟运浩,苏艳霞,等. 代谢综合征与慢性乙型病毒性肝炎及非酒精性脂肪性肝病患者肝纤维化程度的相关性研究[J]. 中华糖尿病杂志,2009,1(4):262-266.

[6] 李颖莉,周淑贤,陈萍,等. 平均血小板体积在慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝中的应用[J]. 山东医药,2014,54(6):63-64.

[7] Shen HY,Deng YC,Wang QM,et al. Expression of MCP-1 in the patients of chronic hepatitis B complicated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Chin J Cell Molecul Immun,2012,28(9):975-978.

[8] 郭宝玲,杨才生,张志坚,等. 非酒精性脂肪肝及其合并亚临床型乙肝病毒感染的病理和免疫研究[J]. 临床消化杂志,2011,23(3):140-143.

[9] 张要栋,徐尧江,宋伟泉,等. 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病临床和病理分析[J]. 中国医师杂志,2014,20(增刊):8-10.

[10] 宓余强,刘勇钢,徐亮,等. 慢性乙型肝炎合并肝脂肪变的临床与病理学特征分析[J]. 中华肝脏病杂志,2009,17(11):817-820.

[11] 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.

[12] 张立真. 水飞蓟宾治疗慢性乙型肝炎合并脂肪肝疗效观察[J]. 实用医技杂志,2014,21(5):538-539.

[13] 姜宁华. 易善复治疗病毒性肝炎合并脂肪肝临床疗效评估[J]. 中

国现代应用药理学杂志,2004,21(3):235-237.

[14] 卞冬雪,刘静,陆璐,等. 大黄酸对合并非酒精性脂肪性肝炎的 HBV 转基因小鼠肝病恶化的防治作用[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2013,27(5):328-331.

[15] 陈梅琴,吴金明,陈娟,等. 合并非酒精性脂肪性肝病对 e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者核苷类似物抗病毒疗效的影响[J]. 中华传染病杂志,2014,32(3):158-161.

[16] 应若素,陈燕宇,卓丽,等. 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病患者抗病毒治疗的疗效探讨[J]. 临床肝胆病杂志,2013,29(8):603-606.

[17] 施军平,陆璐,钱建成,等. 肝脂肪变对慢性乙型肝炎患者聚乙二醇干扰素 α 治疗临床疗效的影响[J]. 中华肝脏病杂志,2012,20(4):285-288.

[18] 曾引财,徐峰,李娅,等. 多烯磷脂酰胆碱对慢性乙型肝炎并发非酒精性脂肪性肝病患者抗病毒疗效的影响[J]. 中国实用医刊,2014,41(15):40-42.

[19] 韩玉香,刘国旺,钱静,等. 健肝降脂丸联合干扰素治疗慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪肝的疗效观察[J]. 天津医药,2014,42(6):610-612.

[20] 莫冰泉,陈红梅. 舒肝健脾法治疗病毒性肝炎合并脂肪肝 90 例临床观察[J]. 光明中医,2008,23(5):703.

[21] 张德勇,谭芳. 自拟脂康饮治疗慢性乙型病毒性肝炎合并脂肪肝 35 例临床观察[J]. 中医药导报,2013,19(9):11-12.

[22] 车念聪. 病毒性肝炎伴发脂肪肝的中医药治疗[J]. 世界华人消化杂志,2010,18(14):1465-1468.

[23] Sun W, Hung W, Wing C, et al. Hepatitis B virus infection and fatty liver in the general population[J]. J Hep,2012,56(3):533-540.

[24] 沈薇. 非酒精性脂肪肝病的治疗策略[J]. 中华肝脏病杂志,2003,12(2):114.

[25] 陈娟,沈薇,程文会. 乙型肝炎病毒 X 蛋白对 HepG2 细胞脂代谢相关基因表达的影响[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(10):768-773.

[26] 李知玉,何清,敖飞健,等. 79 例 ALT 正常慢性乙型肝炎合并脂肪肝患者的肝脏病理特点及其影响因素[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2011,5(4):465-469.

[27] 张净,潘勤,段晓燕,等. 慢性乙型肝炎病毒感染合并非酒精性脂肪性肝病动物模型的建立与鉴定[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(9):658-663.

(收稿日期:2015-06-08)

(上接第 3286 页)

[5] Christenson RH,Phillips D. Sensitive and high sensitivity next Generation cardiac troponin assays;more than just a Name[J]. Pathology,2011,43(3):213-219.

[6] 朱一堂,张雷,孙艳,等. 胱抑素 C 与同型半胱氨酸相关性的临床研究[J]. 中国实验诊断学,2010,14(11):1839-1840.

[7] 邢晓光. 酶转换法检测同型半胱氨酸的评价及其对冠心病的早期诊断价值[J]. 检验医学,2012,27(7):571-574.

[8] 陈秋燕,张昌卿,莫浩元,等. 鼻咽癌患者放疗过程中血清 VEGF 水平的动态变化[J]. 中华肿瘤防治杂志,2009,16(18):1424-

1426.

[9] 孙业富,唐顺广,夏爱萍. 联合检测 PDGF-BB,D-D 和 CYFRA21-1 对肺鳞癌的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志,2011,26(1):117-119.

[10] Chia WK,Wang WW,Teo M,et al. A phase II study evaluating the safety and efficacy of an adenovirus- Δ LMP1-LMP2 transduced dendritic cell vaccine in patients with advanced metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Ann Oncol,2012,23(4):997-1005.

(收稿日期:2015-07-08)