

# 慢性丙型肝炎患者脂类代谢与丙型肝炎病毒复制以及肝脏病理的关系

李蕴铷, 凌伟, 陈凤新, 范小玲

## ■背景资料

丙型肝炎病毒感染是一种波及全球范围的慢性病毒性传染病, 由于他和代谢综合征的关系密切, 因此有学者认为他也是一种代谢性疾病。基础和临床研究提示HCV感染和脂类代谢密切相关, 脂类代谢的紊乱可影响HCV的致病性, 也可影响干扰素抗HCV的疗效。

李蕴铷, 凌伟, 陈凤欣, 范小玲, 北京地坛医院 北京市 100015

作者贡献分布: 凌伟与陈凤欣贡献相等。范小玲负责本文的构思立题及文章审核; 李蕴铷负责资料收集统计分析, 整理书写; 凌伟与陈凤欣负责资料收集。

通讯作者: 范小玲, 主任医师, 教授, 100011, 北京市, 北京地坛医院。fanxl2001@163.com

电话: 010-84322327

收稿日期: 2010-03-07 修回日期: 2010-05-07

接受日期: 2010-05-18 在线出版日期: 2010-06-18

## Correlation of plasma lipid levels with serum hepatitis C virus RNA load and liver histopathological changes in patients with chronic hepatitis C

Yun-Ru Li, Wei Ling, Feng-Xin Chen, Xiao-Ling Fan

Yun-Ru Li, Wei Ling, Feng-Xin Chen, Xiao-Ling Fan, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China

Correspondence to: Professor Xiao-Ling Fan, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China. fanxl2001@163.com

Received: 2010-03-07 Revised: 2010-05-07

Accepted: 2010-05-18 Published online: 2010-06-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the relationship among plasma lipid levels, serum hepatitis C virus (HCV) RNA load, and liver histopathological changes in patients with chronic hepatitis C (CHC).

**METHODS:** Seventy-five CHC patients were included in the study. Serum HCV RNA levels were measured by fluorescent quantitative polymerase chain. The levels of plasma TG, CHO, LDL, HDL, ApoA, and ApoB were measured using a biochemical autoanalyzer. A liver biopsy was performed in 62 patients, and liver histopathological changes in these patients were evaluated by HE staining under a light microscope and scored according to the grade of hepatic necroinflammatory activity and the stage of liver fibrosis and liver steatosis.

**RESULTS:** Significant differences were noted

in the levels of LDL and ApoB among the three groups (HCV RNA:  $< 10^5$  copies/mL,  $10^5$ - $10^7$  copies/mL, and  $> 10^7$  copies/mL). The levels of plasma LDL and ApoB were negatively correlated with HCV RNA load ( $r = -0.305, -0.417; P = 0.011, 0.001$ ). Approximately 67.7% of CHC patients had liver steatosis. There were significant differences in HCV RNA load among the three groups. HCV RNA load was positively correlated with the degree of liver steatosis.

**CONCLUSION:** The levels of plasma LDL and ApoB are associated with HCV load but not with the degree of liver injury and fibrosis in patients with chronic hepatitis C.

**Key Words:** Hepatitis C virus; Chronic hepatitis C; Lipid; Metabolism; Histopathology

Li YR, Ling W, Chen FX, Fan XL. Correlation of plasma lipid levels with serum hepatitis C virus RNA load and liver histopathological changes in patients with chronic hepatitis C. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(17): 1820-1823

## 摘要

**目的:** 探讨慢性丙型肝炎患者脂类代谢与病毒复制状态以及肝脏病理损伤程度的关系。

**方法:** 以75例慢性丙型肝炎(CHC)患者为研究对象, 应用FQ-PCR方法检查患者血清HCV RNA载量; 应用全自动生物化学分析仪检测患者外周血三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、载脂蛋白A(ApoA)、载脂蛋白B(ApoB)水平; 肝脏病理行HE染色, 对炎症、纤维化和脂肪变进行分级。分析脂类代谢指标和HCV RNA载量、肝功能指标以及肝脏病理分级的关系。

**结果:** 不同HCV复制状态的CHC患者之间的血浆TG、CHO、HDL、ApoA水平的差异无显著性, 但血浆LDL、ApoB水平在三组间比较差异有显著性( $P = 0.037$ 和 $0.027$ ), 表现为HCV RNA载量越高, LDL和ApoB水平越低;

## ■同行评议者

张明辉, 副主任医师, 河北医科大学第一医院肝病中心

相关分析显示HCV RNA载量和LDL、ApoB之间呈负相关( $r = -0.305, -0.417, P = 0.011, 0.001$ ); 67.7% CHC患者有不同程度的肝脂肪变性, 不同程度肝脂肪变的CHC患者之间只有HCV RNA载量有显著性差异, 肝脂肪变越高, HCV RNA载量越高, 其他指标在各组间差异无显著性。

**结论:** 外周血LDL、ApoB水平和肝脂肪变程度与HCV复制密切相关, 但未发现与肝脏损伤程度和肝纤维程度相关性。

**关键词:** 丙型肝炎病毒; 慢性丙型肝炎; 脂类; 代谢; 组织病理学

李蕴钊, 凌伟, 陈凤新, 范小玲. 慢性丙型肝炎患者脂类代谢与丙型肝炎病毒复制以及肝脏病理的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18(17): 1820-1823

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1820.asp>

## 0 引言

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是一种波及全球范围的慢性病毒性传染病, 患病率约为3.0%, 可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化, 部分患者可发展为肝硬化甚至肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC). 由于他和代谢综合征的关系密切, 因此有学者认为他也是一种代谢性疾病<sup>[1]</sup>. 基础研究认为HCV颗粒结合于脂蛋白受体是HCV进出肝细胞重要环节, 而且HCV的结构蛋白会影响脂类代谢相关基因的表达<sup>[2,3]</sup>. 在临床中亦可可见到慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者大多伴有不同程度的代谢综合征, 包括脂类代谢、糖类代谢等的紊乱, 特别是胰岛素抵抗; 反过来, 这些代谢紊乱又会加重HCV的致病性, 同时也给干扰素抗HCV的治疗带来一定的困难<sup>[4,5]</sup>. 但是, 就目前的研究而言, HCV感染和脂类代谢的关系尚待进一步探讨. 本研究以具有肝组织学检查的CHC患者为研究对象, 探讨脂类代谢与病毒复制状态以及肝脏病理损伤程度的关系。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集2007-06/2009-12的CHC患者75例, 其中男38例, 女37例, 年龄12-66(平均45.36±13.25)岁. 62例完成肝组织学检查. 诊断符合2004年由中华医学会肝脏病学分会公布的《丙型肝炎防治指南》<sup>[6]</sup>.

### 1.2 方法

**1.2.1 HCV RNA载量的检测:** 按照实时荧光定

量聚合酶链反应(FQ-PCR)操作步骤检测, 采用罗氏公司的Cobas Amplicor HCV Monitor Test version 2.0(v2.0)试剂, 我们把HCV RNA载量分为3组, 分别为高病毒复制( $>10^7$  copies/mL)、中病毒复制( $10^5$ - $10^7$  copies/mL)和低病毒复制组( $<10^5$  copies/mL).

**1.2.2 血脂检测:** 检测的指标包括三酰甘油(glycerin triglyceride, TG)、胆固醇(cholesterol, CHO)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、载脂蛋白A(apolipoprotein A, ApoA)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB). 采用HITACHI-7180型全自动生物化学分析仪检测。

**1.2.3 肝脏病理检查:** 获取肝穿标本后立即用40 g/L甲醛溶液固定, 常规脱水, 石蜡包埋切片后, 做HE染色, 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<sup>[7]</sup>, 具体由北京地坛医院病理科协助完成. 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。

**统计学处理** 采用SPSS11.5统计软件进行数据的统计分析. 实验数据采用mean±SD表示, 多组间均数比较采用单因素方差分析; 相关性检验用Pearson相关分析;  $P<0.05$ 为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同HCV复制状态的CHC患者的血脂变化** 75例CHC患者检测了血脂水平, 结果显示, 不同HCV复制状态的CHC患者之间的血浆TG、CHO、HDL、ApoA水平的差异无显著性, 但血浆LDL、ApoB在三组间比较差异有显著性( $P$ 值分别为0.037和0.027), 表现为HCV RNA载量越高, LDL和ApoB水平越低(表1)。

**2.2 相关性分析** 将HCV RNA载量和肝损伤指标(ALT、AST)以及血脂指标之间做直线相关分析, 结果显示: HCV RNA载量和LDL、ApoB之间呈负相关( $r = -0.305, -0.417, P = 0.011, 0.001$ )。

**2.3 不同程度肝脂肪变患者HCV复制水平、肝功能损伤和血脂水平的变化** 42/62(67.7%)CHC患者有不同程度的肝脂肪变性. 不同肝脂肪变程度的CHC患者之间只有HCV RNA载量有显著性差异, 肝脂肪变程度越高, HCV RNA载量越高, 其他指标在各组间差异无显著性(表2)。

## 3 讨论

越来越多的研究发现CHC与代谢性疾病, 如糖

### ■研发前沿

基础研究表明脂蛋白受体是HCV出入肝细胞重要环节, 临床研究发现丙肝病毒感染可导致脂代谢紊乱, 反之, 脂代谢紊乱又会加重HCV的致病性, 同时也给干扰素抗丙肝病毒的治疗带来一定的影响. 脂代谢紊乱和HCV感染关系日渐成为慢性丙型肝炎研究的热点。

### ■相关报道

国内外报道均认为慢性HCV感染会导致脂类代谢的紊乱, 大多认为和HCV复制水平成正相关, 但也有相反的报道, 另外发生哪一类脂代谢紊乱亦有争议. 比较一致的观点认为肝脂肪变的程度和HCV的复制水平密切相关。

## ■创新盘点

本文就慢性丙型肝炎的HCV复制水平与脂代谢的关系进行了临床研究,认为HCV复制水平与外周血LDL、ApoB水平呈正相关;同时探讨了HCV复制水平与肝脂肪变的关系,结果提示慢性HCV感染者HCV复制水平越高,肝脂肪变程度也越高,二者成正相关。

表 1 不同HCV复制状态的CHC患者的血脂变化

HCV RNA (copies/mL)	<i>n</i>	ALT (U/L)	AST (U/L)	TG (mmol/L)	CHO (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	ApoA (g/L)	ApoB (g/L)
<10 <sup>5</sup>	17	109.65 ± 40.07	73.92 ± 27.74	1.57 ± 0.22	3.95 ± 0.21	2.55 ± 0.19	1.23 ± 0.13	1.00 ± 0.86	0.82 ± 0.06
10 <sup>5</sup> –10 <sup>7</sup>	43	90.18 ± 14.37	57.07 ± 6.53	1.71 ± 0.35	3.78 ± 0.16	2.04 ± 0.14	1.30 ± 0.07	1.06 ± 0.40	0.66 ± 0.37
>10 <sup>7</sup>	15	84.91 ± 19.32	104.09 ± 37.93	1.69 ± 0.42	3.57 ± 0.29	1.84 ± 0.15	1.29 ± 0.10	1.16 ± 0.11	0.64 ± 0.45
<i>P</i> 值		0.784	0.234	0.969	0.548	0.037	0.873	0.574	0.027

表 2 不同肝脂肪变程度患者HCV复制水平、肝功损伤和血脂水平的变化

肝脂肪变程度	<i>n</i>	HCV RNA Log值	ALT	AST	TG	CHO	LDL	HDL
0	20	5.28 ± 0.33	109.85 ± 30.55	83.96 ± 30.03	1.38 ± 0.30	3.56 ± 0.30	1.98 ± 0.17	1.42 ± 0.11
1	35	5.99 ± 0.30	90.13 ± 18.40	65.86 ± 13.92	2.04 ± 0.43	3.84 ± 0.18	1.89 ± 0.15	1.24 ± 0.08
2	7	6.19 ± 0.77	61.52 ± 19.54	49.40 ± 13.21	1.43 ± 2.13	3.91 ± 0.32	2.50 ± 0.35	1.11 ± 0.11
<i>P</i> 值		0.039	0.413	0.617	0.49	0.387	0.583	0.656

尿病和脂肪肝关系密切,特别是近年来随着代谢综合征概念的提出,CHC与代谢综合征关系的研究正逐渐深入,脂类代谢作为代谢综合征的重要环节,与CHC关系的研究也成为研究的热点之一。

目前,HCV感染与脂类代谢的基础研究较多,主要包括两个方面,一是HCV颗粒进入或分泌出肝细胞必须借助于LDL受体,在这一过程中许多脂类物质,如CHO、LDL和脂蛋白等都可能影响到HCV进入肝细胞<sup>[8]</sup>;其次是HCV核心蛋白通过基因调控的方式影响脂类蛋白基因的转录和表达,从而干扰TG、胆固醇的代谢,诱发肝脂肪变<sup>[9]</sup>。

临床研究亦发现,CHC脂类代谢的紊乱相当常见,国外一项统计显示慢性HCV感染者中70.5%存在不同程度和不同形式的高脂血症,在这些高脂血症中61.3%的呈现HCV RNA阳性,25.4%呈现抗HCV阳性而HCV RNA阴性,提示高脂血症的发生率与HCV病毒复制有关<sup>[10]</sup>。但具体到与哪一类血脂异常,以及同病毒复制的关系如何却报道不一,在一宗病例对照研究中,HCV感染者的血CHO、LDL水平较未感染者降低,在获得抗病毒应答的患者中血CHO、LDL水平较无应答者升高,提示CHC患者的HCV复制状态影响到CHO、LDL水平的下降<sup>[11]</sup>。但台湾一项研究显示HCV RNA载量与TG、LDL、CHO呈正相关,HCV复制越活跃,TG、CHO、

LDL水平越高,同期另一篇来自台湾研究却显示HCV RNA载量与低TG、低CHO水平相关<sup>[12,13]</sup>。

我们的研究结果显示,HCV RNA载量与血TG、CHO水平无明显相关性,但和血LDL、ApoB水平呈负相关,这可能与LDL、ApoB参与HCV进入肝细胞有一定的关系,如前所述,HCV颗粒与LDL受体结合是HCV进入肝细胞一个重要的环节,LDL可与HCV颗粒竞争性的结合LDL受体,同时LDL能够特异性的结合ApoB或ApoE,当LDL和ApoB水平较低,HCV在和LDL受体结合中占优势,促进HCV进入到肝细胞内,加速HCV复制,其他学者的研究也证实这一点,Serfaty等对肝脂肪变性的慢性HCV患者和其他三组对照患者的血清中β脂蛋白水平进行多元相关性分析显示,CHC患者普遍发生低β脂蛋白血症,低载脂蛋白β浓度对于脂肪变性程度成为一个独立因素<sup>[14]</sup>。

肝脂肪变是CHC一个重要的病理学特征,Castera等对于558例CHC患者进行分析,发现54%CHC合并脂肪肝,其中重度脂肪肝者为10%<sup>[15]</sup>,我们的研究显示脂肪肝发生率为67.7%,并且与HCV RNA载量呈正比,提示肝脂肪变与HCV病毒复制密切相关。大量的HCV在肝细胞内复制,产生的大量的结构蛋白如核心蛋白致使ApoB蛋白合成下降,极低密度脂蛋白组装能力下降,最终导致TG分泌减少,导致TG在肝细胞内沉积,形成肝脂肪变。值得注意的是肝脂肪

## ■应用要点

本研究进一步探讨了慢性丙型肝炎患者HCV复制水平与脂类代谢的关系,对慢性HCV感染发病机制有了更深的理解,同时也为在干扰素抗HCV治疗中将脂代谢因素作为预测指标以及纠正脂代谢紊乱提高病毒学应答提供了一定的理论依据。

变的程度和肝内炎症的程度并不成正比, 亦未发现和肝纤维化的相关性。

总之, HCV感染和脂类代谢之间的关系复杂, 二者可以相互影响, 但二者确切的关系及其机制的研究才刚刚开始, 许多环节需要进行更深的探讨。探明HCV感染与脂类代谢的关系, 对于提高干扰素抗HCV的应答率有一定的临床意义, 目前已有研究认为改善脂类代谢紊乱可提高干扰素抗病毒疗效, 但是还有待于更多的临床进一步证实。

#### 4 参考文献

- 1 Moriya K, Miyoshi H, Tsutsumi T, Shinzawa S, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriishi K, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Koike K. Tacrolimus ameliorates metabolic disturbance and oxidative stress caused by hepatitis C virus core protein: analysis using mouse model and cultured cells. *Am J Pathol* 2009; 175: 1515-1524
- 2 Monazahian M, Kippenberger S, Müller A, Seitz H, Böhme I, Grethe S, Thomssen R. Binding of human lipoproteins (low, very low, high density lipoproteins) to recombinant envelope proteins of hepatitis C virus. *Med Microbiol Immunol* 2000; 188: 177-184
- 3 Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Vona G, Topilco A, Chrétien Y, Koike K, Pessayre D, Chapman J, Barba G, Bréchet C. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J* 2002; 16: 185-194
- 4 Romero-Gómez M, Fernández-Rodríguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, Solá R, Pons JA, Salmerón J, Barcena R, Perez R, Carmona I, Durán S. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 48: 721-727
- 5 Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, Corpas R, Cruz M, Grande L, Vázquez L, Muñoz-De-Rueda P, López-Serrano P, Gila A, Gutiérrez ML, Pérez C, Ruiz-Extremera A, Suárez E, Castillo J. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636-641
- 6 中华医学会肝病学分会, 中华医学会传染病与寄生虫病学分会. 丙型肝炎防治指南. 中华内科杂志 2004; 43: 551-555
- 7 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学分会联合修订. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志 2000; 8: 324-326
- 8 Burlone ME, Budkowska A. Hepatitis C virus cell entry: role of lipoproteins and cellular receptors. *J Gen Virol* 2009; 90: 1055-1070
- 9 Negro F, Sanyal AJ. Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data. *Liver Int* 2009; 29 Suppl 2: 26-37
- 10 Murthy GD, Vu K, Venugopal S. Prevalence and treatment of hyperlipidemia in patients with chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 902-907
- 11 Corey KE, Kane E, Munroe C, Barlow LL, Zheng H, Chung RT. Hepatitis C virus infection and its clearance alter circulating lipids: implications for long-term follow-up. *Hepatology* 2009; 50: 1030-1037
- 12 Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, Wang CC, Chen CL, Lai MY, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Association of lipid profiles with hepatitis C viral load in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 598-604
- 13 Dai CY, Chuang WL, Ho CK, Hsieh MY, Huang JF, Lee LP, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Tsai JF, Chang WY, Yu ML. Associations between hepatitis C viremia and low serum triglyceride and cholesterol levels: a community-based study. *J Hepatol* 2008; 49: 9-16
- 14 Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouillères O, Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34: 428-434
- 15 Castéra L, Hézode C, Roudot-Thoraval F, Lonjon I, Zafrani ES, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut* 2004; 53: 420-424

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

#### • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》被收录情况

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》被国际权威检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录。国内为中国科技论文统计与分析(科技部列选为中国科技论文统计源期刊)、《中文核心期刊要目总览》2008年版内科学类的核心期刊、中国学术期刊文摘、中国生物医学文献光盘数据库、中文科技资料目录医药卫生、解放军医学图书馆CMCC系统、中国医学文摘外科学分册(英文版)、中国医学文摘内科学分册(英文版)收录。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)

**■同行评价**  
此类文章较少, 适合基层临床医生知识结构, 有助于普及乙型肝炎感染的临床知识。