

警惕血友病 A 合并艾滋病和丙型肝炎感染患者的非酒精性脂肪性肝病

孙洪清 肖 宏 张志勇

〔作者简介〕 孙洪清,上海市公共卫生临床中心感染科主任医师,国务院特殊津贴获得者。长期从事感染性疾病的临床医疗及研究工作。曾获“上海市医学科技奖”、“上海市临床医学成果奖”、“上海市科学技术成果奖”。目前担任中华医学会传染病与寄生虫病学会艾滋病学组委员,国家卫生和计划生育委员会(原卫生部)艾滋病临床专家工作组顾问,上海市艾滋病治疗专家组顾问,上海市劳动能力状况技术鉴定组医疗专家,上海市性病治疗质量控制中心专家委员会委员。

中图分类号 R552

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.01.001

我国非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发生率已远远高于酒精性脂肪性肝病 (AFLD), 并呈现年轻化趋势。中国疾病预防控制中心最新报道, 脂肪性肝病严重威胁国人的健康, 成为仅次于病毒性肝炎的位居第 2 位的肝病。上海、广州、香港等发达地区成人 NAFLD 发生率约为 15%。大量证据表明, NAFLD 现已成为西欧、美国、澳大利亚、日本慢性肝病的首要病因。随着肥胖和糖尿病患者的增多, NAFLD 发生率很有可能在下一个 10 年内显著增加。

众所周知, 生物学因素 (如个体差异、性别、年龄和种族等)、行为因素 (如饮食、肥胖、吸烟、紧张、饮酒、喝咖啡和锻炼等)、临床因素 (如内分泌或代谢性疾病、肾脏疾病、肝胆疾病及其他疾病) 和用药因素 (如应用抗高血压药、免疫抑制剂及雌激素等) 均可发生 NAFLD。血友病 A 合并 HIV/HCV 感染的患者是 3 种疾病多种因素集于一体, NAFLD 的发生率和病死率就更高了。

更令人担心的是, 查出 NAFLD 之后, 到医院进一步检查和治疗的患者寥寥无几, 误以为 NAFLD 不是疾病无需治疗。其实, NAFLD 不仅是一种独立疾病, 还会引起多种并发症。NAFLD 长期患病不仅会引起肝硬化, 而且 NAFLD 患者的高血糖、高血压和高脂血症发生率与常人相比提高了 1~2 倍, 最终可导致或加重糖尿病、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病的发生和进展, 因而 NAFLD 临床防治价值凸显。

一、血友病 A 合并 HIV/HCV 感染患者的非酒精性脂肪性肝病发生率正在上升

1. 血友病 A 合并非酒精性脂肪性肝病的发生率

正在上升: 血友病 A 患者因为自幼自发性出血, 常伴有重症贫血、营养不良、大多消瘦。笔者门诊现存活的 80 例血友病 A 合并 HIV/HCV 患者, 通过输 VIII 因子、抗 HCV 和抗 HIV 等综合治疗后, 出血情况逐渐减少, 营养状况改善, 肥胖率上升, 血糖、甘油三酯 (TG) 明显上升, 因为这些患者活动后会加重出血, 基本处于不运动, 长期缺少锻炼等状态, 合并 NAFLD 的发生率正在上升。

Revel - Vilk 等^[1] 研究发现, 170 例年龄 < 18 岁的血友病男孩, 其中 25 例体重指数 (BMI) 为肥胖 (14.7%, 95% CI: 9.7% ~ 20.9%)。肥胖率比一般的同年龄段人群高。严重血友病男孩与肥胖的发生率增加有关。在血友病男孩群体中 NAFLD 是肝脏疾病常见原因。

2. 艾滋病合并非酒精性脂肪性肝病的发生率正在上升: 艾滋病患者中 NAFLD 的流行病学特征并未完全清楚, 但越来越多的研究显示 HAART 药物是肝细胞脂肪变的重要原因, 药物通过抑制线粒体聚合酶 γ 的合成, 并破坏脂质代谢, 导致脂质在肝细胞内异常沉积, 出现高脂血症和肝脏脂肪变。苏彬等报道 HIV/AIDS 患者用核苷类 (NRTIs) 药物治疗有较高的脂肪代谢障碍发生率, 主要发生在治疗后的 1~2 年。Xiao 等^[2] 研究发现, 在 163 例 HIV 感染者中, 75 例 (46%) 被确定为有肝细胞脂肪变性。在多变量 logistic 回归模型中肝脏脂肪变性危险因素是: 高 TG 血症 (OR = 1.086, $P = 0.026$), 代谢综合征 (OR = 2.092, $P = 0.024$) 和使用 NRTIs 类药物 (OR = 2.11, $P = 0.001$), 司他夫定 (OR = 3.75, $P = 0.010$), 奈韦拉平 (OR = 0.41, $P = 0.003$)。国外文献报道 AIDS 患者在抗病毒治疗后代谢综合征的发生率为 14% ~

25%。美国研究者发现,AIDS患者在HAART后易出现高TG血症,同时合并低高密度脂蛋白血症。Nishijima等^[3]研究显示,亚洲人HIV/NAFLD发生率与西方国家一样。Oka等^[4]报道,AIDS患者HAART引起血脂异常。Kiage等^[5]发现HAART后 $TC \geq 5.18 \text{ mmol/L}$ ($P=0.030$)可增加心血管疾病(CVD)的风险。Guaraldi等^[6]报道病毒相关性脂肪肝的发生率为47%。多因素Logistic回归分析显示,HIV/HIV/HCV发生NAFLD的危险比(OR)分别为3.99、3.76。Lemoine等^[7]观察,有30%~40%的HIV感染者发生代谢紊乱、脂肪变性和NAFLD。Rivero-Juárez等^[8]报道发生在艾滋病患者中不明原因的肝损伤主要由NAFLD引起。Ongolo-Zogo等^[9]报道,HAART 117例艾滋病患者导致51例脂肪代谢障碍,脂肪肝的总发生率为28.2%。Woreta等^[10]报道HIV/HCV合并感染患者中13%有脂肪肝。Lesi等报道在非洲HIV阳性患者HAART 42个月,13.3%有肝细胞脂肪变性。 $TC > 200 \text{ mg/dl}$, $LDL-C > 130 \text{ mg/dl}$,空腹血清 $TG > 150 \text{ mg/dl}$ 分别在28%、24%和35%。脂肪肝的存在与肝肿大和 $LDL-C$ 升高显著相关($P=0.030$, $P=0.010$)。Muhammad等^[11]研究发现,HAART与高血压、肥胖和代谢综合征的发生有很高的相关性。Jain等^[12]报道HAART后,生长激素降低可导致脂质代谢异常。

3. 丙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病的发生率正在上升:目前认为HCV结构蛋白和非结构蛋白与脂蛋白、载脂蛋白之间的直接结合,导致肝细胞脂类代谢障碍是肝脂肪变发生的主要机制。甚至HCV RNA本身也具有结合脂蛋白、载脂蛋白的作用,是肝脏脂肪变形成的重要机制。全球约3%(1.7亿)的人感染HCV,研究显示慢性丙型肝炎患者中NAFLD的发生率约为普通人群的2.5倍,约50%的患者存在肝细胞脂肪变性。西方国家NASH检出率为7%~11%,但日本仅1.2%。Xiao等^[2]报道慢性HCV感染合并脂肪肝发生率为53.57%。HIV/HCV合并感染患者中20.6%存在脂肪肝。Logistic回归多变量分析发现,高TG血症($OR=1.76$, $P=0.010$)、低高密度脂蛋白血症($OR=0.14$, $P=0.049$)和HAART持续时间($OR=1.03$, $P=0.006$)是脂肪肝发生的独立危险因素。Cross报道112例未经治疗的HCV患者,63%的Ⅲ型HCV感染者、40%的Ⅰ型HCV感染者和27%的Ⅱ型HCV感染者发生了肝细胞脂肪变,21%患者发生肝纤维化。多变量分析显示,肝脂肪变与肝细胞纤维化进展密切相关。Lok等在1050例HCV

患者的肝活检标本中发现,72%的患者有脂肪肝。Borghi等^[13]研究显示,HCV/HIV合并感染率为52.2%,脂肪肝在HIV/HCV合并感染中的发生率(47.8%)比在HCV单纯感染中的发生率(33.0%)高($P=0.003$)。特别是HCV基因Ⅲa型感染者脂肪变性发生率明显高于其他型。Bedimo报道HIV/HCV合并感染增加血脂异常。其中白色人种也是血脂异常的独立危险因素(73.8% vs 50.7%, $RR=2.32$, 95% CI: 1.44 ~ 3.76, $P=0.001$)。Kakinami等^[14]报道HIV/HCV感染HAART开始后比较 $TC/HDL-C$ 比值,增加心血管疾病发生率。

二、血友病A合并HIV/HCV感染患者的非酒精性脂肪性肝病病死率正在上升

普通成人NAFLD发生率高达20%~33%,其中至少10%~15%为非酒精性脂肪性肝炎(NASH),后者10年内肝硬化发生率为15%~25%,且脂肪性肝硬化患者会有30%~40%最终死于肝病,死亡原因包括亚急性肝衰竭、肝癌和移植肝复发等。因此NAFLD越来越被视为是导致肝相关性疾病发生率和病死率升高的主要原因之一,已引起人们的广泛关注。

东欧的一项研究显示,非酒精性脂肪肝可以使50岁以下的患者寿命缩短4年,50岁以上的患者寿命缩短10年。Soriano等^[15]报道肝脏疾病仍然是HIV感染者住院和死亡的主要原因之一。重要的病因包括酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎以及合并感染HBV和HCV。Adams等报道420例NAFLD患者,其中8例在初诊时就已发生脂肪性肝硬化,在长达7.6年左右的随访中,有91例并发2型糖尿病,94例发生高血压,随访中有53例死亡,病死率达12.6%。Matteoni等对132例NAFLD患者随访 8.3 ± 5.4 年,共有48例(36%)死亡,其中肝病相关死亡主要见于重度NASH组。Leon等对420例脂肪肝患者随访 7.6 ± 4.0 年,发现12.6%患者死亡,存活率低于同期普通人口存活率。Dam-Larsen对NAFLD和AFLD两组患者随访20.4年和21.0年,结果NAFLD患者死亡的主要原因是心血管疾病和癌症。Arase等^[16]观察1600例NAFLD患者8.2年,结果患恶性肿瘤的数量NAFLD组为167例,HCV组为395例。Soresi等^[17]的研究显示,80.3%的HCV和72%的HBV患者发生肝癌($P=0.005$)。

三、血友病A合并HIV/HCV感染患者的非酒精性脂肪性肝病经济负担正在上升

由于缺乏有效防治措施,NAFLD不仅导致患者生活质量下降和预期寿命缩短,其沉重经济负担还使

家庭和社会不堪重负,NAFLD 已经是目前最为突出的公共卫生问题。美国疾病预防控制中心的研究人员发现,2006 年脂肪肝的经济损失约 942 亿美元由联邦、州和地方政府买单,另外 929 亿美元或 41.5% 由患者及其家人承担。澳大利亚每年患 NAFLD 病有 550 万例,年经济负担超 500 亿美元。我国每年因肝病造成的直接和间接的经济损失约 9000 亿元人民币。

四、展 望

目前对血友病 A 合并 HIV/HCV 患者 NAFLD 的发病机制尚未阐明。人体脂肪代谢过程是非常复杂的。尽管目前肥胖症是脂肪肝最常见的病因,但并非所有脂肪肝均由肥胖引起,消瘦者也可发生脂肪肝。因热量不足、缺乏营养而消瘦的,会造成血液内游离脂肪酸进入肝脏合成的脂肪增多,但是又不能在肝脏内正常转化成脂蛋白运送出肝,也容易发生肝内堆积导致脂肪肝。营养不良、L-肉毒碱缺乏状态、磷中毒、药物性肝损害、病毒性肝炎(HCV、HBV)、甲状腺功能亢进或减退、重症贫血和慢性心肺功能不全等都是消瘦者患脂肪肝的常见原因。心理、工作压力对人体的内分泌系统也会有影响,引起代谢方面的紊乱。

另外 NAFLD 的抗 HCV 治疗持续病毒学应答率(SVR)低,特别是 HIV/HCV、HCV/脂肪肝、HIV/HCV/脂肪肝合并感染患者的 SVR 更低。一项对儿童慢性丙肝合并脂肪肝的研究发现,合并脂肪肝的患儿肝纤维化更严重,且对于干扰素的应答率较低,合并脂肪肝的持续应答率为 23%,而无脂肪变患者的 SVR 可达 53%。Soresi 等报道 112 例慢性丙型肝炎患者(其中 64.3% 合并肝脂肪变)应用聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗,SVR 为 41.1%,其中 72 例合并脂肪变的患者 SVR 仅 33.3%,明显低于无肝脂肪变者(55%),提示肝脂肪变会削弱干扰素的长期疗效。

综上所述,NAFLD 已经对人类健康和社会发展构成了严重威胁。NAFLD 涉及肝脏病学、内分泌学以及心理学和营养学等多学科,是当代医学领域的新挑战。因此临床医生必须予以足够的重视,对患者进行及时的诊断和有效的治疗,深入对血友病 A 合并 HIV/HCV 患者 NAFLD 发病机制的研究,提高抗 HCV 治疗的病毒学应答率。

参考文献

- 1 Revel - Vilks S, Komvilaisak P, Blanchette V, *et al.* The changing face of hepatitis in boys with haemophilia associated with increased prevalence of obesity[J]. *Haemophilia*, 2011, 17(4): 689 - 694

- 2 Xiao J, Han N, Yang D, *et al.* Liver steatosis in Chinese HIV - infected patients with hypertriglyceridemia: characteristics and independent risk factors[J]. *Virology*, 2013, 14(10): 261
- 3 Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, *et al.* Traditional but not HIV - related factors are associated with nonalcoholic fatty liver disease in Asian patients with HIV - 1 infection[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e87596
- 4 Oka F, Naito T, Oike M, *et al.* Correlation between HIV disease and lipid metabolism in antiretroviral - naïve HIV - infected patients in Japan[J]. *J Infect Chemother*, 2012, 18(1): 17 - 21
- 5 Kiage JN, Heimbürger DC, Nyirenda CK, *et al.* Cardiometabolic risk factors among HIV patients on antiretroviral therapy [J]. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 50
- 6 Guaraldi G, Lonardo A, Ballestri S, *et al.* Human immunodeficiency virus is the major determinant of steatosis and hepatitis C virus of insulin resistance in virus - associated fatty liver disease[J]. *Arch Med Res*, 2011, 42(8): 690 - 697
- 7 Lemoine M, Serfaty L, Capeau J. From nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis in HIV - infected patients: diagnosis and management[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2012, 25(1): 10 - 16
- 8 Rivero - Juárez A, Camacho A, Merchante N, *et al.* Incidence of liver damage of uncertain origin in HIV patients not co - infected with HCV/HBV[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68953
- 9 Ongolo - Zogo P, Nkodo Mbia N, Mvogo Minkala TL, *et al.* Lipodystrophy and echographic hepatic steatosis in HIV - positive patients under highly active antiretroviral therapy (HAART) in Yaounde (Cameroon) [J]. *Bull Soc Pathol Exot*, 2012, 105(5): 353 - 360
- 10 Woreta TA, Sutcliffe CG, Mehta SH, *et al.* Incidence and risk factors for steatosis progression in adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3): 809 - 817
- 11 Muhammad S, Sani MU, Okeahialam BN. Cardiovascular disease risk factors among HIV - infected Nigerians receiving highly active antiretroviral therapy[J]. *Niger Med J*, 2013, 54(3): 185 - 190
- 12 Jain S, Desai N, Bhargoo A. Pathophysiology of GHRH - growth hormone - IGF1 axis in HIV/AIDS [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2013, 14(2): 113 - 118
- 13 Borghi VL, Bisi L, Manzini L, *et al.* Absence of liver steatosis in HIV - HCV co - infected patients receiving regimens containing tenofovir or abacavir[J]. *Infection*, 2013, 41(2): 425 - 429
- 14 Kakinami L, Adams MJ, Block RC, *et al.* Short communication: risk of elevated total cholesterol/high - density lipoprotein cholesterol ratio after antiretroviral therapy in HIV/hepatitis C virus patients[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2012, 28(12): 1552 - 1556
- 15 Soriano V, Barreiro P, Sherman KE, *et al.* The changing epidemiology of liver disease in HIV patients[J]. *AIDS Rev*, 2013, 15(1): 25 - 31
- 16 Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, *et al.* Difference in malignancies of chronic liver disease due to non - alcoholic fatty liver disease or hepatitis C in Japanese elderly patients[J]. *Hepatol Res*, 2012, 42(3): 264 - 272
- 17 Soresi M, La Spada E, Giannitrapani L, *et al.* Hepatocellular carcinoma: comparison of two different periods at the same center[J]. *Eur J Intern Med*, 2010, 21(2): 127 - 130

(收稿日期: 2014 - 09 - 24)