

合并2型糖尿病的乙型肝炎病毒感染者和普通感染者肝细胞损害和病毒学标志比较

程艳冬 董晨 杨东辉 潘明洁 许碧云 毕艳 朱大龙 周乙华

摘要 **目的** 比较合并2型糖尿病的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者和普通HBV感染者肝细胞损害发生率和病毒复制水平。**方法** 纳入54例合并2型糖尿病的HBV感染患者(病例组),58例非糖尿病的HBV感染患者(对照组),统计分析两组患者丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)异常率以及HBV DNA水平的差异。**结果** 病例组和对照组患者性别构成比相似,病例组年龄(58.7 ± 12.6 岁)高于对照组(41.6 ± 12.6 岁),差异有统计学意义($P = 0.000$)。病例组和对照组患者ALT异常率分别为9.3%和27.6% ($P = 0.013$),ALT升高的中位值分别为62U/L和60U/L ($P = 0.934$);两组AST异常率分别为9.3%和17.2% ($P = 0.215$),AST升高的中位值分别为48U/L和65U/L ($P = 0.221$)。两组HBeAg阳性率分别为5.6%和8.6% ($P = 0.793$)。病例组HBV DNA水平为 3.65 ± 1.12 lg IU/ml,高于对照组的 3.01 ± 1.81 lg IU/ml ($P = 0.028$)。两组ALT和AST升高患者丙型肝炎抗体和戊型肝炎IgM抗体均为阴性。**结论** 与普通HBV感染者比较,合并糖尿病的HBV感染者病毒水平较高,而肝细胞损害发生率较低,提示糖尿病患者对病毒清除能力较弱。

关键词 乙型肝炎病毒 2型糖尿病 病毒复制 肝功能异常

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.027

Comparison of Liver Functions and Viral Markers between Hepatitis B Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus. Cheng Yandong, Dong Chen, Yang Donghui, et al. Department of Endocrinology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Jiangsu 210008, China

Abstract Objective To compare the prevalence of abnormal liver injury and viral replication between hepatitis B virus (HBV) infected patients complicated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and those without T2DM. **Methods** This study enrolled 54 HBV-infected patients with T2DM (case group) and 58 HBV-infected patients without T2DM (control group). The prevalence of abnormal levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), as well as HBV DNA levels were statistically compared between the two groups. **Results** While the case and control groups had similar gender ratios. The average age in case group was higher than that in control group (58.7 ± 12.6 years vs 41.6 ± 12.6 years, $P = 0.000$). The prevalence of abnormal ALT in case group was higher than that in control group (27.6% vs 9.3%, $P = 0.013$), yet the median levels were comparable between two groups (60U/L vs 62U/L, $P = 0.934$). The difference in the prevalence of abnormal AST (17.2% vs 9.3%, $P = 0.215$) and median AST levels (65U/L vs 48U/L, $P = 0.221$) had no statistical significance respectively. The HBeAg positive proportions in two groups were similar (8.6% vs 5.6%, $P = 0.793$). The HBV DNA level in case group was higher than that in control group (3.65 ± 1.12 lg IU/ml vs 3.01 ± 1.81 lg IU/ml, $P = 0.028$). **Conclusion** Compared with HBV-infected individuals without T2DM, HBV-infected patients with T2DM showed higher viral loads and lower prevalence of hepatocyte injury, indicating that T2DM patients have relatively lower ability to clear the virus.

Key words Hepatitis B virus; Type 2 diabetes mellitus; Viral replication; Abnormal liver function

随着社会经济发展和人们生活方式的变化,全球糖尿病的发生率不断升高,2013年我国成人2型糖尿病发生率已达10.4%,且有继续升高的趋势^[1]。

同时,我国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)中高流行区,尽管随着乙型肝炎疫苗的普遍接种,儿童和青少年人群HBV感染率明显下降,但成人感染率仍高达6%^[2-4]。糖尿病患者通常存在免疫功能下降,易合并各种感染,糖尿病患者术后也容易发生感染^[5,6]。既往研究显示,虽然我国糖尿病患者中HBV感染流行率与非糖尿病患者相似,而合并糖尿病的HBV感染者,病毒复制是否增加,目前缺乏研

基金项目:江苏省南京市医学科技发展项目(YKK17059)

作者单位:210008 南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科(程艳冬、杨东辉、毕艳、朱大龙),中心实验室(潘明洁、许碧云、周乙华),感染科(周乙华);215000 苏州大学医学部公共卫生学院(董晨)

通讯作者:周乙华,电子邮箱:zgr03summer@126.com

究^[7]。本研究旨在探讨 HBV 在糖尿病患者体内的复制特点和肝功能损害情况。

对象与方法

1. 研究对象:本研究纳入 54 例确诊为慢性 HBV 感染同时合并糖尿病患者,为病例组。其中 24 例来自于从 533 例 2 型糖尿病患者筛查的 HBsAg 阳性者,另 30 例来自于江苏省苏州郊区体检人群 HBsAg 阳性并确诊为糖尿病合并患者,其血清保存于 -30°C ^[7,8]。糖尿病患者根据 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准诊断。此外,本研究纳入 58 例慢性 HBV 感染的非糖尿病患者作为对照组,来自于笔者医院既往 1440 例普通体检人群的 HBsAg 阳性者^[9],血清 -30°C 保存。本研究经南京鼓楼医院医学伦理学委员会同意。

2. 实验室检测:肝功能以丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)为观察指标,正常高限 40U/L 即为异常。ALT 和 AST 检测结果来自于病历系统或健康体检资料库。HBV 血清学标志物,包括乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和乙型肝炎 e 抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)(深圳华康生物医学工程有限公司或上海科华生物工程股份有限公司),采用杭州艾康生物公司试剂定量血清 HBV DNA,检测下限为 100IU/ml,在美国 ABI StepOne Plus 定量 PCR 仪完成检测。使用酶联免疫吸附法检测抗丙型肝炎 IgG 抗体和抗戊型肝炎 IgM 抗体^[10,11]。

3. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 研究对象基本情况和肝功能比较:HBsAg 阳性糖尿病(病例组)患者共 54 例,HBsAg 阳性非糖尿病(对照组)患者 58 例,两组患者的性别比例和年龄见表 1。两组患者性别构成比较,差异无统计学意义,糖尿病患者组年龄高于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的 ALT 和 AST 异常情况见表 1,其中糖尿病组患者 ALT 升高比例为 9.3%,低于对照组的 27.6% ($\chi^2 = 6.165, P = 0.013$),但两组 ALT 升高的中位水平相似。此外,两组患者 AST 升高比例和中位水平均相似。

表 1 研究对象一般情况和肝功能异常率

项目	糖尿病 (n = 54)	普通 (n = 58)	$\chi^2, Z/t$	P
男性/女性	32/22	35/23	0.014	0.907
年龄(岁)	58.7 \pm 12.6	41.6 \pm 12.6	7.177	0.000
ALT > 40U/L [n(%)]	5(9.3)	16(27.6)	6.165	0.013
ALT 范围* (U/L)	62(46 ~ 79)	60(41 ~ 344)	0.083	0.934
AST > 40U/L [n(%)]	5(9.3)	10(17.2)	1.536	0.215
AST 范围* (U/L)	48(41 ~ 124)	65(43 ~ 243)	1.225	0.221

* 中位数值, $\leq 40\text{U/L}$ 为正常值,未纳入计算, $> 40\text{U/L}$ 者才纳入统计

2. 糖尿病患者和对照组 HBV 标志物比较:54 例糖尿病患者组 HBeAg 阳性 3 例,阳性率 5.6%;58 例对照组 HBeAg 阳性 5 例,阳性率 8.6%,差异无统计学意义(校正 $\chi^2 = 0.069, P = 0.793$)。表 2 结果显示,HBV DNA 水平经对数转换,糖尿病组平均水平为 $3.65 \pm 1.12\text{lg IU/ml}$,对照组患者平均水平为 $3.01 \pm 1.81\text{lg IU/ml}$ 。两组比较差异有统计学意义($t = 2.231, P = 0.028$),说明糖尿病患者 HBV DNA 水平高于对照组患者。此外,两组 ALT 和 AST 升高患者丙型肝炎抗体和戊型肝炎 IgM 抗体均阴性。

表 2 糖尿病合并感染者与普通感染者不同 HBV DNA 水平构成比 [n(%)]

HBV DNA (lg IU/ml)	糖尿病(n = 54)	普通(n = 58)
≥ 5	7(13.0)	9(15.5)
≥ 3 且 < 5	27(50.0)	8(13.8)
≥ 2 且 < 3	15(27.8)	14(24.1)
< 2	5(9.3)	27(46.6)

$Z = 3.637, P = 0.001$

讨 论

慢性 HBV 感染患者是否易发生 2 型糖尿病,目前仍存在争议,但当慢性感染者进展为肝硬化时,则糖尿病发生率增加^[12-14]。本研究发现,虽然合并糖尿病的 HBV 感染者 HBV DNA 水平高于普通 HBV 感染者,但合并糖尿病的 HBV 感染者的 ALT 升高率低于普通 HBV 感染者。ALT 升高是反映肝细胞损害最敏感的指标,这一结果初步显示,合并糖尿病的 HBV 感染患者,其肝细胞的损害程度似乎较普通患者轻,值得进一步研究。

既往研究结果显示,糖尿病患者 HBV 感染率与普通人群相似,说明糖尿病不是感染 HBV 的易患因素,感染 HBV 的普通人群肝功能异常率略高于糖尿病患者,但差异无统计学意义^[7]。本研究随着合并

糖尿病的 HBV 感染患者样本量扩大,普通感染 HBV 者 ALT 异常率高于合并糖尿病的感染者。本研究结果同时显示,在 HBV 感染者中,HBeAg 阳性率在糖尿病患者和普通患者中比较差异无统计学意义,但糖尿病患者 HBV DNA 水平高于普通患者,这提示糖尿病患者对 HBV 的清除能力较普通患者降低。HBV 感染人体后,病毒并不直接引起肝细胞损害,肝细胞损害是由于机体在免疫清除肝细胞中的 HBV 而造成的免疫病理损害。糖尿病患者通常免疫功能较普通人群低下,慢性 HBV 感染者发生糖尿病后,因机体的免疫功能受到不同程度抑制,从而机体对病毒的清除下降,因此 HBV DNA 水平较高,对肝细胞的损害也减轻。

本研究中,糖尿病组患者的年龄高于普通 HBV 感染组,但这种年龄差异可能与糖尿病患者 HBV DNA 水平高和 ALT 异常率低无关。研究表明,慢性 HBV 感染者随着年龄增长,机体将产生特异性细胞免疫,能抑制病毒复制,因此 HBV DNA 水平随年龄增长而下降^[15]。而本组糖尿病患者并没有因年龄增加而 HBV DNA 水平下降。此外,普通 HBV 感染者通常随年龄增长,ALT 异常率增加,但在本组合并糖尿病的 HBV 感染者中,ALT 异常率增加反而降低,因此提示合并糖尿病的感染者 ALT 异常率高与年龄也无关^[16]。

本研究仅对研究对象进行了横断面研究,没有长期随访这些患者,因此没有比较合并糖尿病的 HBV 感染者和普通感染者的肝脏疾病的远期情况,这是本研究的不足。另一个不足是本研究为回顾性研究,难以兼顾肝功能的全面情况。

综上所述,本研究结果显示,合并糖尿病的 HBV 感染者体内的病毒水平高于普通 HBV 感染者,其肝细胞损害程度也较普通感染者轻。今后需进一步加大样本量研究,将有助于对合并糖尿病的 HBV 感染者的合理诊治。

参考文献

- 1 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-37
- 2 周乙华, 胡娅莉. 我国预防乙型肝炎母婴传播的进展和亟待研究的问题[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(8): 505-509

- 3 Wang S, Tao Y, Tao Y, *et al.* Epidemiological study of hepatitis B and hepatitis C infections in Northeastern China and the beneficial effect of the vaccination strategy for hepatitis B: a cross-sectional study[J]. BMC Public Health, 2018, 18(1):1088
- 4 Liu J, Zhang S, Wang Q, *et al.* Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in 2 million men aged 21-49 years in rural China: a population-based, cross-sectional study[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(1):80-86
- 5 Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, *et al.* Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality[J]. J Leukoc Biol, 2018, 104(3):525-534
- 6 Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, *et al.* Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection following knee replacement: an observational cohort study from England and Wales [J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(6):589-600
- 7 程艳冬, 胡云, 刘勇, 等. 2 型糖尿病患者乙型肝炎病毒感染率分析[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(13):2517-2519
- 8 Zhu H, Wang Y, Yu L, *et al.* Serological and molecular analysis on the relationships between type 2 diabetes mellitus and hepatitis B virus infection[J]. J Infect Dev Ctries, 2016, 10(8):837-844
- 9 刘勇, 张乐, 朱天礼, 等. 普通成年人群隐匿性乙型肝炎病毒感染情况分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2009, 19(3):495-497
- 10 程艳冬, 胡云, 陈炜, 等. 2 型糖尿病患者丙型肝炎病毒感染率 [J]. 江苏医药, 2009, 35(12):1389-1391
- 11 程艳冬, 黄红玉, 陈姗姗, 等. 2 型糖尿病患者戊型肝炎病毒感染状况调查[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(4):36-40
- 12 Ferreira GLC, Marano C, De Moerlooze L, *et al.* Incidence and prevalence of hepatitis B in patients with diabetes mellitus in the UK: a population-based cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(5):571-580
- 13 Choi HY, Kim Y, Cho H, *et al.* Risk of diabetes in viral hepatitis B or C patients compared to that in noninfected individuals in Korea, 2002-2013: a population-based cohort study[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(3):272-280
- 14 Shen Y, Zhang S, Wang X, *et al.* Comparison of type 2 diabetes mellitus incidence in different phases of hepatitis B virus infection: a meta-analysis[J]. Liver Int, 2017, 37(10):1451-1460
- 15 Kuo YH, Chang KC, Wang JH, *et al.* Changing serum levels of quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B virus DNA in hepatitis B virus surface antigen carriers: a follow-up study of an elderly cohort[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2015, 31(2):102-107
- 16 Fung J, Seto WK, Lai CL, *et al.* Profiles of HBV DNA in a large population of Chinese patients with chronic hepatitis B: implications for antiviral therapy[J]. J Hepatol, 2011, 54(2):195-200

(收稿日期:2019-06-27)

(修回日期:2019-07-14)