

肥胖与不同病因慢性肝病进展及严重程度相关性

努尔阿米娜木·买合木提 艾克丹木·艾尔肯 纪文静*

(新疆医科大学第二附属医院 新疆乌鲁木齐 83000)

摘要: 肝硬化(HC)是不同病因的慢性肝病持续进展的共同结局,肝硬化失代偿期合并症多,死亡率高。积极控制加重肝硬化失代偿期病情进展的危险因素,对减少并发症发生率,改善患者预后具有重要意义。肥胖已被证实为是多种慢性疾病的危险因素,随着肥胖患病率增加,越来越多慢性肝病患者合并肥胖。本综述中,介绍了肥胖与不同病因慢性肝病疾病严重程度与预后相关性的研究进展。

关键词: 肥胖; 慢性肝病; 肝硬化; 肝癌

不同病因慢性肝病(Chronic Liver Disease, CLD)如不及时解除致病因素往往进展为肝硬化、肝衰竭、肝癌等终末期肝病,终末期肝病并发症多、死亡率高。因此,探索促进慢性肝病进展的潜在危险因素,尤其是可控因素,进行有效的健康教育采取必要措施,对延缓疾病进展,改善疾病预后尤为重要。

我国肝硬化患者的病因主要是乙型肝炎病毒(HBV),其它还包括丙型肝炎病毒(HCV)、酒精性肝病(ALD)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、自身免疫性肝病以及胆汁淤积、药物或毒物、寄生虫等引起的肝病。近年来随着医疗卫生水平和生活水平的提高,病毒相关慢性肝病负担正逐渐减轻,但代谢综合征患病率的增加和过度饮酒等情况威胁着这一趋势。

肥胖是指可损害健康的异常或过量脂肪累积。一般用体重指数(BMI)和腰围来定义肥胖的程度,在亚洲全身性肥胖的定义为 BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 。脂肪组织既是能量储存的中心,又具有强大的内分泌功能,它能以旁分泌、自分泌和远距分泌的方式分泌超过 50 种不同的脂肪因子、细胞因子和趋化因子。正常脂肪组织由抗炎和促炎介质以及免疫细胞全面平衡的系统组成,该系统维持正常的脂肪储存、内分泌功能以及重要的全身胰岛素作用,以维持正常的全身代谢。然而,肥胖期间脂肪组织的过度膨胀改变了脂肪组织的组织学结构和功能,导致脂肪组织本身的炎症,在脂肪组织炎症的不同阶段,脂肪细胞和脂肪常驻免疫细胞之间的相互作用增强了多种促炎因子的产生,从而增加促炎因子的全身水平^[1]。

肥胖本身是一种以低度炎症为特征慢性疾病,同时也是糖尿病、心血管疾病与肿瘤等多种慢性疾病的危险因素。随着肥胖等代谢综合征患病率的增加,越来越多的慢性肝病病患者合并有超重或肥胖,因此近年来肥胖对慢性肝病的影响也受到越来越多的重视。Hagstrom 等人有关体重指数与终末期肝病或肝脏相关死亡之间关系的研究,经过近 38 年的随访,发现超重者与正常体重指数的人群相比,脏相关结果风险增加了 64%,且每高于正常体重指数(18~25 kg/m²)一个单位,相关结果风险增加 5%^[2]。Ahn^[3]等人近期一项研究提出由于肥胖者体内炎症细胞因子蓄积量更大,所以肥胖患者较无肥胖者更容易发生肝硬化失代偿及慢加急性肝衰竭(ACLF)。Sohn 等^[4]对 28 项前瞻性队列研究进行 Meta 分析发现, BMI 的增加与原发肝癌的发病有关(HR = 1.69); 体质量指数分别为 25、30、35 kg/m²时,原发性肝癌的发病风险分别增加 1.36、1.77 和 3.08。所有这些证据都表明肥胖等代谢因素在慢性肝病的不同阶段都发挥着作用。

有关肥胖等代谢综合征与肝脏疾病的联系,一直以来研究最多的就是与肥胖等代谢因素明显相关的非酒精性脂肪性肝病(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)。越来越多研究提示,代谢综合征不仅可以影响 NAFLD 患病情况,还会影响 NAFLD 患者疾病进展与不良结局的出现。

在对韩国 40700 名患 NAFLD 的成人进行的一项前瞻性队列研究中^[5],使用谷草转氨酶与血小板比率指数评估晚期纤维化进展情况,结果显示:以 BMI 为 18.5~22.9 kg/m² 的受试者作为参照组时, BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 的受试者,调整了其他变量后的纤维化进展的 HR 为 2.09(95%CI:1.86~2.36),即肥胖与 NAFLD 患者纤维化进展风险增加显著相关。Leung 等^[6]发现与肥胖患者相比, BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ 的 NAFLD 患者纤维化分期较低(P=0.004)。Patel^[7]等认为 BMI 是 NAFLD 患者晚期纤维化最显著的预测因之一。Jarvis 等^[8]通过 meta 分析发现:肥胖与 NAFLD 患者发生肝硬化、肝硬化并发症或肝脏相关死亡等风险的增加相关。可见,在 NAFLD 人群中,肥胖者较无肥胖者疾病进展更快,肝脏相关不良事件发生率也更高。这也与各种诊疗指南公认的改变生活方式及减肥是防治 NAFLD 的有效措施的观点一致。

乙型肝炎病毒(HBV)感染是我国肝硬化最主要的病因。传统观点认为,慢性 HBV 感染者代谢综合征患病率比正常人群低,但近年来随着代谢综合征的广泛流行,合并肥胖等代谢综合征的慢性乙型肝炎(CHB)患者越来越多。侯金林团队最近一项纳入了来自中国 20 多个省市的 5754 名慢性乙肝患者的研究发现,入组患者中 1720 名(29.9%)患者有以 BMI 定义的一般肥胖,2707 例(47.0%)患者有以腰高比定义的中心性肥胖^[9]。近年来陆续有多项研究证实了代谢危险因素能够促进 CHB 患者的肝脏炎症及纤维化进展,增加肝硬化并发症。国内一项研究^[10]发现, BMI 增加是显著肝纤维化的独立危险因素,欧洲一项研究^[11]发现肝脂肪变性是长期接受替诺福韦酯治疗的 CHB 患者血清 ALT 持续升高的独立的危险因素,香港最近的一项研究也表明肝脏脂肪变性导致病毒学静止型 CHB 患者的肝纤维化恶化^[12],而肝脏脂肪变性正是超重或肥胖主要的肝脏表现。有关肥胖与肝硬化严重程度,国内一项前瞻性研究发现肥胖增加了 HBV 相关慢加急性肝衰竭及失代偿肝硬化患者感染发生率,并且是短期内死亡的危险因素^[13]。此外,肥胖对 CHB 患者肝癌风险的影响也被不少研究所证实。有研究^[14]表明,代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)可能使慢性乙型肝炎患者发生 HCC 的风险增加 3 倍,侯金林团队的多中心队列研究也发现,在接受一线抗病毒治疗的慢性乙肝患者中,患有中心性肥胖组患者肝癌 5 年累积发病率较无肥胖组显著增加^[9]。

丙型肝炎病毒(HCV)感染是我国病毒性肝硬化的另一大原因。多项研究发现肥胖等代谢综合征及其相关肝脂肪变不但降低标准抗病毒治疗的持久病毒学应答率,而且促进慢性丙型肝炎(CHC)患者肝纤维化进展并增加肝硬化和 HCC 患病率。有研究^[15]发现与单纯 CHC 组患者比较,CHC 合并脂肪肝患者 BMI 明显偏高,而 CHC 合并脂肪肝可能影响抗病毒治疗效果,另一项研究^[16]还指出重度脂肪肝是慢性丙型肝炎尤其是肝硬化患者获得持续病毒学应答后仍发生肝细胞癌的危险因素。国内

一项有关丙型肝炎后肝硬化影响因素的研究也发现 BMI $\geq$ 28kg/m² 是丙型肝炎后肝硬化的危险因素^[17]。

酒精相关肝病(ALD)发展为酒精性肝硬化(AC)是我国肝硬化常见的病因。随着肥胖的流行,ALD及AC患者合并肥胖也日益多见。有研究显示^[18],AC患者通常合并超重或肥胖(75.3%)、2型糖尿病(30.8%)、高血压病(34.5%)高甘油三酯血症(27.2%)以及代谢综合征(53%)。近年来多项研究进一步证实了酒精和肥胖对肝细胞损伤的协同作用,以及肥胖和瘦者对酒精的易感性差异。肥胖协同饮酒促进肝病的发生与进展,而且两种因素病理机制的协同作用比任单独因素造成的损伤效应更大^[19]。普通人群中腹型肥胖男性酒精性肝病风险较非肥胖者增高4倍^[20],慢性肝病合并肥胖者较无肥胖者HCC风险也显著增加^[19]。国外一项研究也发现代谢危险因素可增加酒精相关ACLF患者的严重程度和短期死亡率^[21]。近期各类诊疗指南对于ALD患者的治疗除了戒酒外也不再一味地强调营养支持,而建议对这些患者的营养状态进行全面评估,并根据体重、体脂和骨骼肌等变化采取相应的营养治疗。

综上所述,肥胖对不同病因的慢性肝病进展、疾病严重程度及预后都可能具有重要影响。在肝硬化病因背景中,肥胖等代谢因素患病率的增高很可能会改变肝硬化的病因构成,未来数十年内,病毒性肝炎在肝硬化病因中的构成比会进一步下降,取而代之的可能是代谢因素相关肝脏疾病。因此,临床上对合并肥胖等代谢危险因素慢性肝病患者进行健康生活方式宣教,及时采取有效措施,对延缓疾病进展、改善治疗效果及预后判断都有积极意义。

参考文献:

- [1]Engin A.The Pathogenesis of Obesity-Associated AdiposeTissue Inflammation. Adv Exp Med Biol,2017 , 960:221-245.
- [2]Ahn JC, Sundaram V. Obesity and Liver Decompensation. Clin Liver Dis (Hoboken),201914:12-15.
- [3]Hagstrom H, Stal P, Hultcrantz R, et al.Overweight in late adolescence predicts development of severe liver disease later in life: A 39 years follow-up study[J].JHepatol, 2016, 65 (2): 363-368.
- [4]Sohn W ,LeeHW, Lees,etal. Obesity and the risk of primary livercancer: A systematic review and meta analysis [J] . Clin Mol Hepatol, 2021, 27 (1):157-174.
- [5]Kim Y,Chang Y,Cho YK,et al. Obesity and Weight Gain Are As-sociated With Progression of Fibrosis in Patients With NonalcoholicFatty LiverDisease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019,17(3):543 -550. e2.
- [6]Leung JC, Loong TC, Wei JL, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients[J]. Hepatology,2017 ,65(1) :54-64.
- [7]Patel YA ,Gifford EJ,Glass LM,et al.Risk factors for biopsy-provenadvanced non-alcoholic fatty liver disease in the Veterans Health Administration[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018,47(2):268-278.
- [1]Jarvis, Helen et al. Metabolic risk factors and incident advanced liverdisease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review

and meta-analysis of population-based observational studies.PLoS medicine vol. 17,4 e1003100. 30 Apr. 2020.

- [2]Fan Rong,Niu Junqi,Ma Hong et al. Association of central obesity withhepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis Breceivinganti-viral therapy.[J].Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54: 329-338.
- [3]吴琦琦,马燕,王晓波,等. 代谢综合征对慢性乙型肝炎患者显著肝纤维化的影响[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(12):2572-2577.
- [4]Jacobson I M, Washington M K, Buti M, et al. FactorsAssociated WithPersistent Increase in Level of Alanine Aminotransferase in PatientsWith Chronic Hepatitis B Receiving Oral Antiviral Therapy[J].ClinicalGastroenterology and Hepatology,201 7,15(7):1087-94.
- [5]Mak L-Y, Hui R-H, Fung J, et al.Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronichepatitis B. J Hepatol. 2020;73:800-806.
- [6]莫瑞东,章正兰,殷荣坤,等. 肥胖对 HBV 相关慢加急性肝衰竭和失代偿性肝硬化患者疾病严重程度和短期预后的影响[J]. 肝脏,2022,27 (7):742-747,755.
- [7]LEE Y B, HA Y,CHONYE, et al. Association between hepaticsteatosis and the development of hepatocellular carcinoma in patientswith chronic hepatitis B[J]. Clin Mol Hepatol,2019,25(1):52-64.
- [8]孔钦香,董金玲. 慢性丙型肝炎合并脂肪肝的临床特征及危险因素分析[J].中国基层医药,2022,29(10):1495-1500.
- [9]张妮娜. 丙型肝炎后肝硬化影响因素分析[J]. 中国实用医刊,2018,45(5):33-38
- [10]周莉,郭洁,刘钰佩,等. 慢性丙型肝炎病毒感染患者获得持续病毒学应答后肝细胞癌发生的危险因素[J]. 中华传染病杂志,2022,40(10): 607-612.
- [11]MEHTA M, SATSANGI s, DUSEJA A, et al. Can alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease co-exist[J].J Clin Exp Hepatol, 2017, 7 (2):121-126.
- [12]BAECKER A. LIU x. L A VECCHIAC. et al.Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to maior risk factors[J]. Eur J Cancer Prev, 2018. 27(3):205-212.
- [13]SAHLMAN P. NISSINEN M, PUUKKAP, et al. Genetic and lifestyle risk factors for advancedliver disease amongmen andwomen[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020,35(2):291-298.
- [14]Duseja A, De A, TanejaS,etal.Impact of metabolic riskfactors on the severiy and outcome of patients with alcohol associated acute on-chronic liver failure.Liver Int, 2021, 41 :150-157.
- [作者简介]努尔阿米娜·买合木提(1998),女,新疆人,在读研究生,主要从事消化内科疾病相关研究。
- [通讯作者]纪文静(1982),女,山东人,副主任医师,硕士生导师,主要从事消化系统相关疾病、消化系统肿瘤。