

金昌队列人群 HBV 感染状况对脂肪肝患病的影响

张文玲¹ 白亚娜¹ 张德生² 赵燕红¹ 尹春² 霍艳蓓¹ 丁皎² 把玉佩¹ 李娜²
甘婷¹ 王玉峰² 程宁³

¹兰州大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学研究所 730000; ²金川集团职工医院, 金昌 737100; ³兰州大学基础医学院 730000

通信作者:程宁, Email: chengn@lzu.edu.cn

【摘要】目的 探讨金昌队列人群 HBV 感染对脂肪肝患病的影响, 为脂肪肝的防治提供理论依据。**方法** 以金昌队列基线人群为研究对象, 开展流行病学调查、实验室检查和腹部 B 超检查, 描述并比较不同 HBV 感染模式下的脂肪肝患病率异同, 采用 logistic 回归分析不同 HBV 感染模式对脂肪肝患病的影响。**结果** 金昌队列基线人群共 45 605 人, 男性 27 917 人, 女性 17 688 人, 男女性比例 1.6:1; 总人群年龄均值为 46.49 岁。队列人群常见 8 种 HBV 感染模式中以大三阳(HBsAg、HBeAg 和 HBeAb 阳性)、小二阳(HBsAg 和 HBeAb 阳性)和小三阳(HBsAg、HBeAb 和 HBeAb 阳性)3 种模式的脂肪肝患病率较低。HBsAg 和 HBeAg 阳性组脂肪肝患病率低于 HBsAg 和 HBeAg 阴性组。logistic 回归分析结果显示, 小二阳($OR=0.61, 95\%CI: 0.39\sim 0.98$)和大三阳($OR=0.52, 95\%CI: 0.30\sim 0.89$)是脂肪肝患病的保护因素。**结论** 急性 HBV 感染可降低脂肪肝的患病率, 原因可能与活跃的 HBV 复制干扰机体脂肪代谢有关。

【关键词】 脂肪肝; 乙型肝炎病毒; 金昌队列

基金项目:兰州大学“一带一路”专项(2018lbrzd008); 国家传染病重大专项《甘肃肝癌高危人群队列的随访研究》(2018ZX10732202)

Effect of HBV infection pattern on prevalence of fatty liver disease in Jinchang cohort

Zhang Wenling¹, Bai Yana¹, Zhang Desheng², Zhao Yanhong¹, Yin Chun², Huo Yanbei¹, Ding Jiao², Ba Yupei¹, Li Na², Gan Ting¹, Wang Yufeng², Cheng Ning³

¹Institute of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ²Worker's Hospital of Jinchuan Group, Jinchang 737100, China; ³School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Cheng Ning, Email: chengn@lzu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the influence of HBV infection on the prevalence of fatty liver disease in Jinchang cohort and provide theoretical evidence for the prevention and treatment of fatty liver disease. **Methods** Epidemiological investigation, laboratory examination and abdominal ultrasound were conducted in the baseline population of Jinchang cohort to collect the basic data, the differences in the prevalence of fatty liver disease under different HBV infection patterns were described and compared and the influence of different HBV infection patterns on the prevalence of fatty liver disease were evaluated by using logistic regression analysis. **Results** The baseline Jinchang cohort population totaled 45 605, including 27 917 males and 17 688 females. The male to female ratio was 1.6:1. The mean age of the overall population was 46.49 years. Among the 8 common HBV infection modes in the Jinchang cohort, the prevalence of fatty liver was low in HBsAg,

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200427-00664

收稿日期 2020-04-27 本文编辑 万玉立

引用本文: 张文玲, 白亚娜, 张德生, 等. 金昌队列人群 HBV 感染状况对脂肪肝患病的影响[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(3): 488-492. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200427-00664.



HBeAg and HBcAb positive, HBsAg and HBcAb positive, and HBsAg, HBeAb and HBcAb positive groups. For 4 serum markers of HBV infection, the prevalence of fatty liver disease in HBsAg and HBeAg positive groups was lower than that in HBsAg and HBeAg negative groups. Logistic regression analysis showed that being HBsAg and HBcAb positive ($OR=0.61$, $95\%CI: 0.39-0.98$) and HBsAg, HBeAg and HBcAb positive ($OR=0.52$, $95\%CI: 0.30-0.89$) could reduce the risk for fatty liver disease. **Conclusion** Acute HBV infection reduces the prevalence of fatty liver disease, and the reason may be related to the disturbance of the body's fat metabolism by active HBV replication.

【Key words】 Fatty liver; HBV; Jinchang cohort

Fund programs: 'Belt and Road' Special Project of Lanzhou University (2018ldbrzd008); National Infectious Diseases Special Project "Follow-up Study of the Cohort of Gansu High Risk Liver Cancer" (2018ZX10732202)

脂肪肝是指由于多种原因引起的肝细胞内脂肪堆积过多,是一种常见的可逆性肝脏病理改变^[1]。虽然可逆,但是脂肪肝仍然严重威胁我国居民的健康^[2]。有研究显示脂肪肝是代谢性疾病的重要信号^[3-5]。所以需运用流行病学方法来确定可能危险因素,以便于对脂肪肝采取进一步有效的防治措施,也有利于代谢性疾病的整体防控。本研究基于金昌队列大样本人群研究 HBV 感染状况对脂肪肝患病的影响。

对象与方法

1. 研究对象:金昌队列于 2011 年 6 月至 2013 年 12 月建立^[6-7],包括 47 010 名在职及退休职工,所有人群均在金川集团职工医院体检中心参加健康体检并完成流行病学调查。本研究以基线人群为研究对象,剔除流行病学资料缺失者和 B 超信息缺失者,最终纳入 45 605 人,有效率为 92%。

2. 研究方法:采用面对面问卷调查了解研究对象的基本信息;由金川集团职工医院专业的体检医生对调查对象进行腹部 B 超检查,并采集静脉血;乙肝五项血清标志物(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb)均采用 ELISA 进行检测,试剂盒购于上海科华生物工程股份有限公司。脂肪肝参照文献[8]进行判定。调查问卷由专家制定,调查前对调查员进行统一培训;调查时及时进行纠错;数据库有专人设计维护,对数据进行双录入;由专业医生对脂肪肝进行诊断。

3. 统计学分析:采用四格表或 R×C 列联表的 χ^2 检验比较脂肪肝患病率,采用 logistic 回归分析估计不同 HBV 感染模式对脂肪肝患病影响的 OR 值及其 95%CI。以资料齐全的全部脂肪肝患者为病例组,其他人经 B 超检查排除脂肪肝及肝癌、肝血管瘤、肝囊肿、肝硬化后纳入为对照组。采用

SAS 13.0 软件,所有分析均为双侧检验,除单因素分析检验水准为 $\alpha=0.10$ 外,其他均以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般特征:金昌队列基线人群共 45 605 人,男性 27 917 人,女性 17 688 人,男女性比例 1.6:1;总人群年龄均值为 46.49 岁,男女性均在 35~44 岁组人数最多,分别占总人数的 30.22%、35.25%;研究人群包括在职和退休职工,以在职职工为主(72.92%);职业主要为工人,其次为干部、内勤服务人员和技术人员;文化程度以初中、高中、大专为主,小学及以下和本科及以上学历的人数相对较少(表 1)。

2. 金昌队列人群 HBV 常见感染模式:金昌队列人群 HBV 感染常见模式主要有 8 种:模式 1 即 HBsAb 阳性者,模式 2 即五项血清标志物(HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb)全阴者,模式 3 即 HBsAb 和 HBcAb 阳性者,模式 4 即 HBsAb、HBeAb 和 HBcAb 阳性者,模式 5 即 HBsAg、HBeAb 和 HBcAb 阳性者(小三阳),模式 6 即 HBeAb 和 HBcAb 阳性者,模式 7 即 HBsAg 和 HBcAb 阳性者(小二阳),模式 8 即 HBsAg、HBeAg 和 HBcAb 阳性者(大三阳)。HBV 总感染率为 28.21%,所有模式中单纯 HBsAb 阳性者所占比例最大(41.06%)。其次为从未感染过 HBV 即五项血清学标志物全阴者(30.73%)。见表 2。

3. HBV 感染情况及脂肪肝患病率:男性人群 HBV 感染和未感染组脂肪肝患病率差异有统计学意义($P<0.05$),感染组患病率(27.00%)略低于未感染组(28.37%),女性人群和总人群中 HBV 感染和未感染组之间脂肪肝患病率差异无统计学意义(表 3)。

表 1 金昌队列基线人群人口学分布特征

变量	男性 (n=27 917)	女性 (n=17 688)	合计 (n=45 605)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	46.73±14.51	46.12±12.19	46.49±13.66
年龄组(岁)			
<25	1 419(5.08)	765(4.32)	2 184(4.79)
25~	4 065(14.56)	1 756(9.93)	5 821(12.76)
35~	8 437(30.22)	6 235(35.25)	14 672(32.17)
45~	6 039(21.63)	4 632(26.19)	10 671(23.40)
55~	4 023(14.41)	2 711(15.33)	6 734(14.77)
65~	2 743(9.83)	1 419(8.02)	4 162(9.13)
≥75	1 191(4.27)	170(0.96)	1 361(2.98)
在职状况			
在职	21 229(76.04)	12 028(68.00)	33 257(72.92)
退休	6 688(23.96)	5 660(32.00)	12 348(27.08)
职业			
技术人员	1 672(5.99)	634(3.59)	2 306(5.06)
干部	3 857(13.82)	3 039(17.18)	6 896(15.12)
工人	21 399(76.65)	12 325(69.68)	33 724(73.95)
内勤服务人员	989(3.54)	1 690(9.55)	2 679(5.87)
文化程度			
小学及以下	3 635(13.03)	2 178(12.32)	5 813(12.74)
初中	6 291(22.53)	4 724(26.71)	11 015(24.15)
高中	7 647(27.39)	4 578(25.88)	12 225(26.81)
大专	5 880(21.06)	3 450(19.50)	9 330(20.46)
本科及以上	4 464(15.99)	2 758(15.59)	7 222(15.84)

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

4. 不同 HBV 感染模式下的男女性脂肪肝患病率:金昌队列人群常见 8 种 HBV 感染模式下脂肪肝

患病率分布差异有统计学意义($P<0.01$),其中 HBeAb 和 HBcAb 阳性者脂肪肝患病率最高(26.58%),其次为从未感染过 HBV 者(24.95%)。脂肪肝患病率较低的人群主要有 3 种 HBV 感染模式,依次为大三阳、小二阳和小三阳(表 4)。

5. 4 种 HBV 血清标志物在不同状态下的脂肪肝患病率:HBsAg 和 HBeAg 阴性组脂肪肝患病率(22.78%、22.64%)高于阳性组(19.11%、14.44%),差异有统计学意义($P<0.05$),HBeAb 和 HBcAb 阴性组和阳性组的脂肪肝患病率差异无统计学意义(表 5)。

6. 不同 HBV 感染模式对脂肪肝患病影响的多因素 logistic 回归分析:将单因素分析有意义的变量纳入该模型。以从未感染过 HBV 者为参照,小二阳($OR=0.61, 95\%CI: 0.39\sim 0.98$)和大三阳($OR=0.52, 95\%CI: 0.30\sim 0.89$)感染模式下脂肪肝患病风险下降(图 1)。

讨 论

本研究结果显示,HBV 感染和未感染组脂肪肝患病在总人群和女性人群差异无统计学意义,男性人群 HBV 感染组略低于未感染组,同脂肪肝患病与 HBV 病毒感染无关的观点似乎是一致的^[9-12]。进一步分析显示金昌队列人群 HBV 感染模式共有 18 种,常见模式 8 种,这与国内其他地区结果相

表 2 金昌队列人群 HBV 感染模式

感染模式	HBsAg	HBsAb	HBeAg	HBeAb	HBcAb	感染例数	感染率(%)
1	○	○	○	○	○	17 782	41.06
2	○	○	○	○	○	13 307	30.73
3	○	○	○	○	○	5 049	11.66
4	○	○	○	○	○	4 165	9.62
5	○	○	○	○	○	1 603	3.70
6	○	○	○	○	○	982	2.27
7	○	○	○	○	○	207	0.48
8	○	○	○	○	○	173	0.40

注:○代表阴性;●代表阳性

表 3 金昌队列人群 HBV 感染情况及脂肪肝患病率

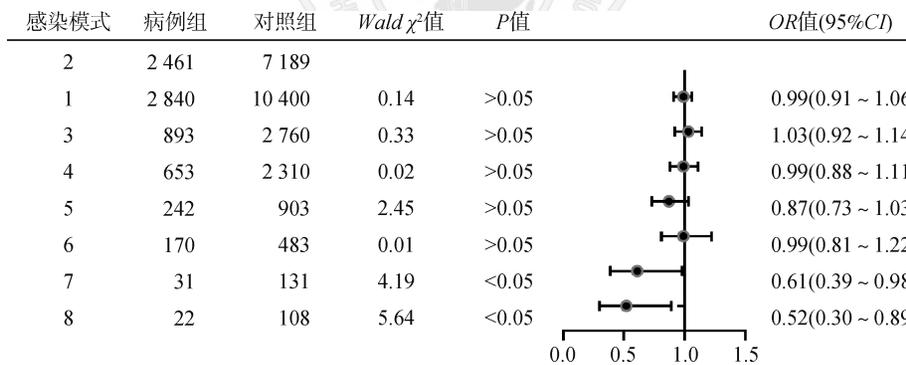
HBV	男性			女性			合计		
	总人数	病例数	患病率(%)	总人数	病例数	患病率(%)	总人数	病例数	患病率(%)
否	19 058	5 407	28.37	12 031	1 646	13.68	31 089	7 053	22.69
是	7 718	2 084	27.00	4 501	655	14.55	12 219	2 739	22.42
合计	26 776	7 491	27.98	16 532	2 301	13.92	43 308	9 792	22.61
χ^2 值		5.11			2.07			0.36	
P 值		<0.05			>0.05			>0.05	

表 4 常见 8 种 HBV 感染模式下的人群脂肪肝患病率

感染模式	男性			女性			合计		
	总人数	病例数	患病率(%)	总人数	病例数	患病率(%)	总人数	病例数	患病率(%)
1	10 197	2 803	27.49	7 585	930	12.26	17 782	3 733	20.99
2	8 861	2 604	29.39	4 446	716	16.10	13 307	3 320	24.95
3	3 140	871	27.74	1 909	295	15.45	5 049	1 166	23.09
4	2 454	675	27.51	1 711	247	14.44	4 165	922	22.14
5	1 056	257	24.34	547	61	11.15	1 603	318	19.84
6	741	218	29.42	241	43	17.84	982	261	26.58
7	152	32	21.05	55	6	10.91	207	38	18.36
8	142	23	16.20	31	3	9.68	173	26	15.03
合计	26 743	7 483	27.98	16 525	2 301	13.92	43 268	9 784	22.61
χ^2 值	31.41			46.71			93.08		
P值	<0.01			<0.01			<0.01		

表 5 4 种 HBV 血清标志物在不同状态下的人群脂肪肝患病率

血清标志物	血清标志物阴性			血清标志物阳性			χ^2 值	P值
	总人数	病例数	患病率(%)	总人数	病例数	患病率(%)		
HBsAg	41 309	9 410	22.78	1 999	382	19.11	14.68	<0.05
HBeAg	43 128	9 766	22.64	180	26	14.44	6.89	<0.05
HBeAb	36 547	8 290	22.68	6 761	1 502	22.22	0.71	>0.05
HbEAb	31 106	7 054	22.68	12 202	2 738	22.44	0.28	>0.05



注:调整年龄、职业、文化程度、家庭人均月收入、胆囊疾病、饮酒、油脂摄入、体育锻炼、BMI、FPG、血压、尿酸、血脂、ALT、AST、谷氨酰转移酶和胆碱酯酶

图 1 不同 HBV 感染模式下人群脂肪肝患病的相对风险

近^[13-14]。HBV 感染对肝硬化及肝癌的影响已被国内外学者认可^[15-16],但 HBV 感染与脂肪肝的关系尚无定论。统计显示慢性乙肝患者脂肪肝患病率在 18%~59% 之间^[17],脂肪肝与 HBV 感染到底存在什么样的关系迫切需要验证。

通过分析 8 种常见感染模式下人群脂肪肝患病情况,结果显示,发现模式 8(大三阳)、模式 7(小二阳)和模式 5(小三阳)3 种模式的脂肪肝患病率较低。通过分析 4 种血清标志物在不同状态下的人群脂肪肝患病率,结果显示,HBsAg 和 HBeAg 阴性组患病率高于阳性组,而这两个标志物分别为现

症感染和病毒复制的标志^[18]。再经多因素 logistic 回归分析,以从未感染过 HBV 的模式 2 组为参照,调整了其他已知影响因素以控制混杂,结果显示,小二阳和大三阳脂肪肝患病风险下降。小二阳和大三阳均为急性感染期,病毒复制活跃,进一步印证 HBV 感染与脂肪肝这两种疾病有一定的关联。推测脂肪肝患病率下降可能与活跃的 HBV 复制干扰机体脂肪代谢有关,或者先有脂肪变性进而影响了 HBV 生存环境,具体因果关系有待前瞻性队列研究进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6):2099-2108. DOI:10.1002/hep.27406.
- [2] Fan JG. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28 Suppl 1:11-17. DOI:10.1111/jgh.12036.
- [3] 马玉宝,程宁,芦永斌,等.金昌队列基线人群脂肪肝与2型糖尿病的关联性研究[J].*中华流行病学杂志*, 2018, 39(6):760-764. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.013.
- Ma YB, Cheng N, Lu YB, et al. Association between fatty liver and type 2 diabetes in the baseline population of Jinchang Cohort[J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39(6):760-764. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.06.013.
- [4] Zhang JP, Cheng N, Ma YB, et al. Liver enzymes, fatty liver and type 2 diabetes mellitus in a Jinchang Cohort: a prospective study in adults[J]. *Canad J Diab*, 2018, 42(6):652-658. DOI:10.1016/j.jcjd.2018.02.002.
- [5] Gan T, Cheng N, Ding J, et al. Effects of hepatitis B virus infection, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and gamma-glutamyl transferase on prediabetes and diabetes mellitus: A cohort study[J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(2):197-203. DOI: 10.1016/j.aohep.2019.08.008.
- [6] Bai YN, Yang AM, Pu HQ, et al. Cohort profile: the China metal-exposed workers cohort study (Jinchang Cohort) [J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(4):1095-1096. DOI:10.1093/ije/dyw223.
- [7] Yang AM, Bai YN, Pu HQ, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese nickel-exposed workers[J]. *Biomed Environ Sci*, 2014, 27(6):475-477. DOI:10.3967/bes2014.077.
- [8] 谭毅坚. 体检超声在脂肪肝诊断中的应用效果评价[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(36):62-63. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2017.36.034.
- Tan YJ. Evaluation of the effect of physical examination ultrasound in the diagnosis of fatty liver[J]. *China Prac Med*, 2017, 12(36):62-63. DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2017.36.034.
- [9] Hui CK, Zhang HY, Lee NP, et al. Serum adiponectin is increased in advancing liver fibrosis and declines with reduction in fibrosis in chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2007, 47(2):191-202. DOI:10.1016/j.jhep.2007.02.023.
- [10] Minakari M, Molaei M, Shalmani HM, et al. Liver steatosis in patients with chronic hepatitis B infection: host and viral risk factors[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 21(5):512-516. DOI:10.1097/MEG.0B013E328326792e.
- [11] Yen SL, Chiu TY, Lin YC, et al. Obesity and hepatitis B infection are associated with increased risk of metabolic syndrome in university freshmen[J]. *Int J Obes*, 2008, 32(3):474-480. DOI:10.1038/SJ.IJO.0803753.
- [12] Yun JW, Cho YK, Park JH, et al. Hepatic steatosis and fibrosis in young men with treatment-naive chronic hepatitis B[J]. *Liver Int*, 2009, 29(6):878-883. DOI: 10.1111/J.1478-3231.2009.01976.X.
- [13] 杨元基. 同德县2017年重点传染病普查乙型肝炎疫情分析及对策[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(10):166-167. DOI:19613/j.cnki.1671-3141.2018.10.134.
- Yang YJ. Tongde County key infectious diseases survey in 2017-Analysis and countermeasures of hepatitis B epidemic situation[J]. *World Latest Med Inf (Electr Vers)*, 2018, 18(10):166-167. DOI: 19613/j.cnki.1671-3141.2018.10.134.
- [14] 张悦,王惠萱,陈忠明,等.昆明地区HBV感染的免疫学调查[J].*解放军医学杂志*, 2008, 33(8):1005-1008. DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2008.08.026.
- Zhang Y, Wang HX, Chen ZM, et al. The immunological investigation and analysis on infection with HBV in Kunming, China[J]. *Med J Chin PLA*, 2008, 33(8):1005-1008. DOI:10.3321/j.issn:0577-7402.2008.08.026.
- [15] Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide [J]. *J Hepatol*, 2006, 45(4):529-538. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.05.013.
- [16] 罗瑞虹,赵志新,周旭毓,等.中国人群HBV感染与原发肝癌关系病例对照研究的Meta分析[J].*热带医学杂志*, 2005, 5(4):419-423, 449. DOI:10.3969/j.issn.1672-3619.2005.04.003.
- Luo RH, Zhao ZX, Zhou XY, et al. Meta-analysis of relationship between infectious status of hepatitis B virus and primary liver carcinoma in Chinese population[J]. *J Trop Med*, 2005, 5(4):419-423, 449. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2005.04.003.
- [17] Fan JG, Chitturi S. Hepatitis B and fatty liver: causal or coincidental? [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(5):679-681. DOI:10.1111/j.1440-1746.2008.05361.x.
- [18] Okamoto S, Yamasaki K, Komori A, et al. Dynamics of hepatitis B virus serum markers in an acute hepatitis B patient in the incubation phase[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2019, 12(3):218-222. DOI:10.1007/s12328-018-0925-6.