

· 病毒性肝炎 ·

DOI: 10.12449/JCH260608

肝脂肪变性对慢性乙型肝炎病毒载量及肝纤维化进展的影响

尹 诗, 朱连新, 任广辉, 黄贵群, 关运鹏, 朱 英

大连医科大学附属第一医院感染科(中西医结合肝病中心), 辽宁 大连 116021

通信作者: 朱英, zhuyingsh52@126.com (ORCID: 0000-0002-9979-5063)

摘要: **目的** 通过真实世界研究,探讨肝脂肪变性对慢性乙型肝炎(CHB)患者病毒复制水平和肝纤维化进展之间的关系,并分析肝纤维化的独立影响因素。**方法** 纳入2021年7月—2025年3月就诊于大连医科大学附属第一医院肝病门诊及病房的887例CHB患者为研究对象,根据是否合并代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD),将其分为单纯CHB组($n=560$)和CHB合并MASLD组(CHB+MASLD组, $n=327$)。比较CHB患者肝脂肪变性与乙型肝炎病毒(HBV)载量的关系;比较不同程度肝脂肪变性及对CHB患者肝纤维化的影响。计量资料2组间比较采用 t 检验或Mann-Whitney U 检验,计数资料2组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验,相关性分析与影响因素分析分别采用Spearman相关及Logistic回归分析。**结果** 入组患者根据病毒载量接受抗病毒治疗,其中核苷(酸)类似物(NA)联合聚乙二醇干扰素 α (PEG-IFN- α)治疗者275例(31%)、NA单药治疗者532例(60%)、未接受抗病毒治疗者80例(9%)。排除44例(5.0%)正在接受PEG-IFN- α 治疗且存在血小板明显下降的患者,最终纳入843例患者用于天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值指数(APRI)和纤维化-4指数(FIB-4)比较。与单纯CHB组相比,CHB+MASLD组男性比例($\chi^2=5.917, P<0.05$)及受控衰减参数(CAP)($t=21.646, P<0.05$)显著升高,入组人群的肝功能中位数处于正常范围,均无显著炎症活动。病毒学分析显示,与单纯CHB组相比,CHB+MASLD组患者的血清前基因组RNA水平($Z=-2.894, P<0.05$)、乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)阳性率($\chi^2=8.725, P<0.05$)显著降低,CAP与前基因组RNA(pgRNA)呈显著负相关($r=-0.117, P<0.05$)。在HBeAg阴性状态下,CHB+MASLD组乙型肝炎病毒表面抗原水平较CHB组显著下降($Z=-0.765, P<0.05$);在HBeAg阳性状态下,CHB+MASLD组HBV DNA水平较单纯CHB组显著上升($Z=-2.509, P<0.05$)。肝纤维化分析显示,CHB+MASLD组患者的APRI($Z=-3.418, P<0.05$)及FIB-4指数($Z=-6.237, P<0.05$)均显著降低。与单纯CHB组相比,CHB+MASLD组S1中无纤维化比例高、肝硬化比例低($\chi^2=7.935, P<0.05$);S2中各期纤维化占比在2组间的差异无统计学意义($P>0.05$);S3中无纤维化比例降低,早期纤维化比例升高($\chi^2=9.101, P<0.05$)。Logistic回归分析显示,CAP升高[比值比(OR)=1.08, 95%置信区间(CI):1.03~1.13, $P<0.05$]、年龄增长(OR=1.02, 95%CI:1.01~1.04, $P<0.05$)、男性(OR=1.77, 95%CI:1.19~2.64, $P<0.05$)、HBV DNA水平上升(OR=1.35, 95%CI:1.15~1.57, $P<0.001$)、AST升高(OR=1.02, 95%CI:1.01~1.03, $P<0.001$)及GGT升高(OR=1.00, 95%CI:1.00~1.01, $P=0.028$)为肝纤维化的独立影响因素,肝脂肪变性S3患者肝纤维化风险较无脂肪变组显著增加(OR=5.05, 95%CI:2.48~10.29, $P<0.001$)。**结论** CHB合并MASLD患者HBV复制水平更低;肝脏脂肪变性与HBV及肝纤维化进展相关,重度脂肪肝可加重CHB患者肝纤维化进展。

关键词: 乙型肝炎, 慢性; 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 病毒载量; 肝纤维化**基金项目:** 国家自然科学基金(82274260); 辽宁省自然科学基金(2015020305)

Impact of hepatic steatosis on viral load and hepatic fibrosis progression in chronic hepatitis B

YIN Shi, ZHU Lianxin, REN Guanghui, HUANG Guiqun, GUAN Yunpeng, ZHU Ying

Department of Infectious Disease (Liver Disease Center of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine), The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116021, China

Corresponding author: ZHU Ying, zhuyingsh52@126.com (ORCID: 0000-0002-9979-5063)

Abstract: Objective To investigate the association of hepatic steatosis with the level of viral replication and the progression of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB) through a real-world study, and to determine the independent influencing factors for

hepatic fibrosis. **Methods** A total of 887 CHB patients who attended the outpatient service and inpatient ward of Hepatology in The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University from July 2021 to March 2025 were enrolled as subjects, and according to the presence or absence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), they were divided into CHB group with 560 patients and CHB+MASLD group with 327 patients. The association between hepatic steatosis and HBV load in CHB patients was analyzed, as well as the impact of varying degrees of hepatic steatosis on hepatic fibrosis. The *t*-test or the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of continuous data between groups; the chi-square test or the Fisher's exact test was used for comparison of categorical data between groups; a Spearman correlation analysis was performed; a Logistic regression analysis was used to investigate influencing factors. **Results** The patients enrolled received antiviral therapy according to viral load; of all patients, 275 (31%) received nucleos(t)ide analogue combined with pegylated interferon- α , 532 (60%) received nucleos(t)ide analogue monotherapy, and 80 (9%) did not receive antiviral therapy. A total of 44 patients (5.0%) who were receiving PEG-IFN- α therapy and had marked thrombocytopenia were excluded, and finally 843 patients were included for comparison of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 index (FIB-4). Compared with the CHB group, the CHB+MASLD group had a significantly higher proportion of male patients ($\chi^2=5.917$, $P<0.05$) and a significant increase in CAP value ($t=21.646$, $P<0.05$). The median values of liver function parameters for the population enrolled were within the normal range, and no significant inflammatory activity was observed. The virological analysis showed that compared with the CHB group, the CHB+MASLD group had significantly lower serum level of pregenomic RNA ($Z=-2.894$, $P<0.05$) and HBeAg positivity rate ($\chi^2=8.725$, $P<0.05$), and CAP was significantly negatively correlated with pgRNA ($r=-0.117$, $P<0.05$). In the HBeAg-negative subgroup, compared with the CHB group, the CHB+MASLD group had a significantly lower level of hepatitis B surface antigen ($Z=-0.765$, $P<0.05$); in the HBeAg-positive subgroup, the CHB+MASLD group had a significantly higher level of HBV DNA than the CHB group ($Z=-2.509$, $P<0.05$). The analysis of hepatic fibrosis showed that the CHB+MASLD group had significantly lower values of APRI ($Z=-3.418$, $P<0.05$) and FIB-4 ($Z=-6.237$, $P<0.05$). Compared with the CHB group, the CHB+MASLD S1 group had a significantly higher proportion of patients without fibrosis and a significantly lower proportion patients with liver cirrhosis ($\chi^2=7.935$, $P<0.05$); in the CHB+MASLD S2 group, there was no significant difference in the proportion of patients with different fibrosis stages; the CHB+MASLD S3 group had a significantly lower proportion of patients without fibrosis and a significantly higher proportion of patients with early-stage fibrosis ($\chi^2=9.101$, $P<0.05$). The Logistic regression analysis showed that an increase in CAP (odds ratio [OR]=1.08, 95% confidence interval [CI]: 1.03—1.13, $P<0.05$), an increase in age (OR=1.02, 95%CI: 1.01—1.04, $P<0.05$), male sex (OR=1.77, 95%CI: 1.19—2.64, $P<0.05$), an increase in HBV DNA (OR=1.35, 95%CI: 1.15—1.57, $P<0.001$), an increase in aspartate aminotransferase (OR=1.02, 95%CI: 1.01—1.03, $P<0.001$), and an increase in gamma-glutamyl transpeptidase (OR=1.00, 95%CI: 1.00—1.01, $P=0.028$) were independent influencing factors for hepatic fibrosis. The risk of hepatic fibrosis in S3 patients was higher than that in patients without steatosis (OR=5.05, 95%CI: 2.48—10.29, $P<0.001$). **Conclusion** There is a lower level of HBV replication in CHB patients comorbid with MASLD. Hepatic steatosis is associated with HBV-related virological markers and the progression of hepatic fibrosis, and severe fatty liver disease may promote the progression of hepatic fibrosis in CHB patients.

Key words: Hepatitis B, Chronic; Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; Viral Load; Hepatic Fibrosis

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82274260); Liaoning Provincial Natural Science Foundation (2015020305)

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)与代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)均为全球疾病负担沉重的慢性肝病。CHB可进展为肝纤维化、肝硬化、肝衰竭乃至肝细胞癌,是肝脏相关死亡的主要病因之一^[1]。目前,CHB的抗病毒治疗以核苷(酸)类似物[nucleo(s)ide analogue, NA]和聚乙二醇干扰素 α (polyethylene glycol interferon- α , PEG-IFN- α)为主,可显著抑制乙型肝炎病毒(hepatitis B

virus, HBV)复制、减轻肝脏炎症并降低肝硬化及肝癌的发生风险,在少部分优选人群[乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg) ≤ 500 IU/mL]中的临床治愈率可达40%以上^[2]。乙型肝炎前基因组RNA(pregenomic RNA, pgRNA)是HBV的一种核酸成分,由肝组织内的共价闭环状DNA转录生成,与其活性密切相关^[3]。因此,在探讨脂肪变性与HBV复制及肝纤维化的关联时,引入pgRNA有助于更全面地揭示CHB的病毒学状态。

流行病学调查显示,约 1/3 的 CHB 患者合并不同程度的肝脂肪变性^[4],该共病状态日益常见,并可能重塑 HBV 相关肝病的临床表型与长期结局。目前,在 CHB 合并 MASLD 人群中,肝脂肪变性对 HBV 病毒学活动及肝纤维化进展的影响仍存在争议:部分研究认为,脂肪变性相关的代谢-免疫微环境改变可能增强宿主抗病毒反应,从而促进 HBV 清除^[5];另有研究提示,脂肪变性可叠加肝细胞损伤与氧化应激负荷,从而增加肝纤维化乃至肝硬化的发生风险^[6]。

基于此,本研究采用横断面真实世界研究设计,对大规模 CHB 临床人群进行系统分析,旨在阐明肝脂肪变性程度与 HBV 病毒载量及肝纤维化分层之间的关系,以期对 CHB 合并 MASLD 患者的风险分层与个体化管理提供循证依据,并为理解代谢因素-病毒学活动与肝纤维化进展之间的相互作用提供新的研究思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究纳入 2021 年 7 月—2025 年 3 月就诊于大连医科大学附属第一医院肝病门诊及病房的 887 例 CHB 患者为研究对象。根据是否合并 MASLD,将所有 CHB 患者分为单纯 CHB 组($n=560$)和 CHB 合并脂肪肝组(CHB+MASLD 组, $n=327$)。

纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)CHB 诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》^[7]中的诊断标准:HBsAg 和/或 HBV DNA 阳性持续 6 个月以上;(3)MASLD 诊断符合《代谢功能障碍相关脂肪性肝病和脂肪性肝炎的全球共识建议(2025)》^[8]中的诊断标准;(4)入组时肝功能处于相对稳定状态,未出现急性肝炎发作或显著炎症活动,允许转氨酶轻度升高(<2 倍正常值上限),以反映真实世界 CHB 人群的临床特征。排除标准:(1)合并其他嗜肝病毒感染;(2)合并自身免疫性肝炎、胆汁淤积性肝病、Wilson 病、大量饮酒史或药物性肝炎;(3)合并严重心、脑和肾等器官功能异常或精神疾病;(4)合并肝衰竭;(5)使用可能导致肝脂肪变性相关药物(如他莫昔芬、皮质类固醇等);(6)妊娠期及哺乳期妇女;(7)临床资料不完整。

1.2 一般资料 收集入组患者的一般资料,包括性别、年龄、乙型肝炎家族史、抗病毒治疗史和既往史等。本研究为真实世界横断面研究,未限制患者既往抗病毒治疗史。所有患者均记录其治疗状态,包括 NA 单药治疗、NA 联合 PEG-IFN- α 治疗及未接受抗病毒治疗。患者信息来源于医院门诊电子病历系统,由研究人员依据病历记录进行提取和编码;对于记录不完整或无法明确判断

治疗类别的病例,按缺失资料处理,不纳入相应分析。

1.3 肝脏生化检查及血常规 收集入组患者的肝脏生化指标及血常规指标,包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转移酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶和血小板(platelet, PLT)。

1.4 HBV 血清学指标 所有入组患者均检测 HBV 血清学指标,包括 HBsAg、HBV DNA、pgRNA、乙型肝炎病毒 e 抗原(hepatitis B e antigen, HBeAg)、乙型肝炎病毒 e 抗体(HBV e antibody, HBeAb)等。血清 HBsAg 采用雅培微粒化学发光 i2000(雅培,芝加哥,美国)检测,检测下限为 0.05 IU/mL。血清 HBeAg 使用罗氏 e801 自动电化学发光免疫分析仪(罗氏,巴塞尔,瑞士)检测,检测下限为 1.0 S/Co。血清 HBV DNA 采用美国 ABI-7500 实时荧光定量聚合酶链反应仪检测,检测下限为 20 IU/mL。血清 pgRNA 采用实时荧光核酸恒温扩增检测试剂盒(仁度生物技术公司,上海)进行 RNA 同步扩增,低于定量下限(100 拷贝/mL)但仍有检测信号的值被赋值为 75 拷贝/mL,而低于检测下限无法检出的值被赋值为 50 拷贝/mL(即检测下限的一半)。所有赋值后的 pgRNA 值均进行 $\log_{10}$ 转换后用于后续统计分析。

1.5 FibroScan 检查 采用 FibroScan[®]502Touch(Echosens, 巴黎,法国)仪器,根据受检者体型选择探头型号:当体重指数 ≥ 28 kg/m²或皮下脂肪厚度 ≥ 25 mm 时,优先选用 XL 探头,以减少测量失败率和低估风险;其他受检者使用 M 探头。若 M 探头连续测量失败率 $>30\%$,则更换为 XL 探头重新检测。所有检测均由经培训的同一名技师完成,以确保测量一致性。最终取 10 次有效测量的中位数值作为结果,测量成功率需 $\geq 60\%$ 。测定肝脏硬度值(liver stiffness measurement, LSM)及受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP),程序要求在同一位置成功执行 10 次,并以有效测量结果的中位数作为结果。依据《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版)》^[9],CAP 分类如下:无脂肪变性(S0),CAP <248 dB/m;轻度脂肪变性(S1),248 dB/m $\leq$ CAP <262 dB/m;中度脂肪变性(S2),262 dB/m $\leq$ CAP <294 dB/m;重度脂肪变性(S3),CAP ≥ 294 dB/m。依据《中国超声弹性成像技术诊断肝硬化门静脉高压专家共识(2023 版)》^[10],在 ALT <5 倍正常值上限时,LSM 作为肝纤维化主要的非侵袭性参考标准:LSM <7.4 kPa 排除肝纤维化,9.4 kPa $\leq$ LSM ≤ 12.4 kPa 考虑早期肝纤维化,LSM >12.4 kPa 考虑进展期肝纤维化,LSM $\geq$

17 kPa考虑肝硬化。

1.6 肝纤维化指数计算 纤维化-4指数(fibrosis-4 index, FIB-4)=[年龄×AST(U/L)]/[PLT(×10⁹/L)×ALT(U/L)^{1/2}]; AST与PLT比值指数(AST-to-PLT ratio index, APRI)=[AST(U/L)/AST正常值上限(U/L)]/[PLT(×10⁹/L)×100。由于APRI和FIB-4指数均包含PLT,而PEG-IFN-α相关PLT减少可能影响上述评分的稳定性,因此本研究预先排除正在接受PEG-IFN-α治疗且存在PLT明显下降的患者44例,最终纳入843例CHB患者进行分析。其他指标(如LSM及其不同程度肝纤维化占比)仍基于全体887例患者进行分析。APRI和FIB-4仅作为连续变量形式用于2组间比较,未用于界定肝纤维化分层。

1.7 统计学方法 采用IBM SPSS 26.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,2组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料2组间比较采用 χ^2 检验和Fisher精确检验。采用Spearman相关性分析评估脂肪变与CHB病毒学指标之间的相关性。采用单因素及多因素Logistic回归分析识别肝纤维化的独立影响因素。在多因素Logistic回归建模前,对纳入模型的自变量进行多重共线性诊断,计算方差膨胀因子及容忍度,以方差膨胀因子<5提示无明显多重共线性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 887例CHB患者根据病毒载量进行抗病毒治疗,其中接受NA联合PEG-IFN-α者275例

(31.0%)、接受NA单药治疗者532例(60.0%)、未接受抗病毒治疗者80例(9.0%)。虽然CHB+MASLD患者ALT及GGT较单纯CHB患者明显升高($P<0.05$),但所有患者ALT、AST、GGT、碱性磷酸酶的中位数均在实验室正常范围内,提示总体人群肝功能以稳定或轻度异常为主,未见急性炎症活动。依据HBV DNA定量下限(20 IU/mL)及CHB临床管理常用阈值(2 000 IU/mL)对HBV DNA载量进行分层,结果显示,HBV DNA载量<20 IU/mL占51.2%(454/887),20~2 000 IU/mL占38.6%(342/887),>2 000 IU/mL占10.3%(91/887),提示纳入患者以病毒复制受控/低水平病毒血症人群为主,但并非仅限于免疫控制状态患者。与单纯CHB组相比,CHB+MASLD组男性比例更高、CAP明显升高,差异均有统计学意义(P 值均<0.05)。病毒学指标方面,CHB+MASLD组患者的pgRNA水平、HBeAb水平、HBeAg阳性占比显著降低,差异均有统计学意义(P 值均<0.05)(表1)。

2.2 不同HBeAg状态下CHB+MASLD与单纯CHB组患者的病毒学指标 在HBeAg阳性状态下,与单纯CHB组相比,CHB+MASLD组患者的HBV DNA载量显著降低($P<0.05$);HBsAg水平虽有升高趋势,但差异未达到统计学意义,pgRNA水平差异无统计学意义($P>0.05$)。在HBeAg阴性状态下,与单纯CHB组相比,CHB+MASLD组患者的血清HBsAg水平显著降低($P<0.05$);而HBV DNA、pgRNA水平差异均无统计学意义(P 值均>0.05)(表2)。

2.3 肝脂肪变性与HBsAg、pgRNA的相关性分析 Spearman相关性分析结果显示,CAP与HBsAg水平无明显相关性($r=-0.001, P=0.974$),与pgRNA水平呈显著负

表1 入组患者一般资料、病毒及生化指标比较

Table 1 Comparison of baseline demographics, virological and biochemical parameters between the two groups

指标	CHB+MASLD组($n=327$)	单纯CHB组($n=560$)	统计值	P 值
男性[例(%)]	210(64.2)	313(55.9)	$\chi^2=5.917$	0.015
年龄(岁)	46.50±10.20	47.92±11.55	$t=-1.856$	0.320
HBV DNA(log ₁₀ IU/mL)	1.00(1.00~2.11)	1.00(1.00~2.06)	$Z=-0.123$	0.902
pgRNA(log ₁₀ 拷贝/mL)	1.88(1.88~3.05)	2.34(1.88~4.24)	$Z=-2.894$	0.004
HBeAb(S/Co)	0.01(0.00~1.07)	0.06(0.00~1.20)	$Z=-2.383$	0.017
HBsAg(log ₁₀ IU/mL)	3.20(2.50~3.66)	3.18(2.43~3.71)	$Z=-0.333$	0.739
HBeAg阳性[例(%)]	72(22.0)	173(30.9)	$\chi^2=8.725$	0.004
CAP(dB/m)	264.76±41.13	199.65±42.60	$t=21.646$	<0.001
AST(U/L)	24(20~34)	25(20~34)	$Z=-0.432$	0.666
碱性磷酸酶(U/L)	80.0(67.0~95.0)	80.0(67.0~95.8)	$Z=-0.143$	0.886
ALT(U/L)	30(21~46)	24(16~34)	$Z=-5.563$	<0.001
GGT(U/L)	30(21~47)	23(16~42)	$Z=-4.921$	<0.001

注:HBV,乙型肝炎病毒;CHB,慢性乙型肝炎;MASLD,代谢功能障碍相关脂肪性肝病;pgRNA,前基因组RNA;HBeAb,乙型肝炎病毒e抗体;HBsAg,乙型肝炎病毒表面抗原;HBeAg,乙型肝炎病毒e抗原;CAP,受控衰减参数;AST,天冬氨酸氨基转移酶;ALT,丙氨酸氨基转移酶;GGT,γ-谷氨酰转移酶。

表2 不同HBeAg状态下患者病毒学指标
Table 2 Virological markers in patients with different HBeAg status

指标	CHB+MASLD组	单纯CHB组	Z值	P值
HBeAg 阳性(例)	72	173		
HBV DNA(log ₁₀ IU/mL)	2.09(1.41 ~ 3.83)	1.72(1.00 ~ 2.45)	-2.509	0.009
pgRNA(log ₁₀ 拷贝/mL)	4.78(2.83 ~ 6.97)	4.81(3.46 ~ 7.06)	-0.227	0.707
HBsAg(log ₁₀ IU/mL)	3.85(3.60 ~ 4.17)	3.67(3.31 ~ 4.22)	-2.000	0.070
HBeAg 阴性(例)	255	387		
HBV DNA(log ₁₀ IU/mL)	1.00(1.00 ~ 1.78)	1.00(1.00 ~ 1.80)	-0.281	0.719
pgRNA(log ₁₀ 拷贝/mL)	1.88(1.70 ~ 2.48)	1.88(1.70 ~ 2.93)	-0.993	0.323
HBsAg(log ₁₀ IU/mL)	2.73(1.77 ~ 3.35)	2.90(1.72 ~ 3.43)	-0.765	0.031

注: HBeAg, 乙型肝炎病毒e抗原; CHB, 慢性乙型肝炎; MASLD, 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; HBV, 乙型肝炎病毒; pgRNA, 前基因组RNA; HBsAg, 乙型肝炎病毒表面抗原。

相关($r=-0.117, P<0.05$)。

2.4 脂肪变对CHB患者肝纤维化的影响 根据研究设计,在预先排除正在接受或近期使用PEG-IFN- α 且存在PLT明显下降的患者后,共有843例患者纳入APRI和FIB-4分析。与单纯CHB组相比,CHB+MASLD组患者的APRI和FIB-4指数均显著降低(P 值均 <0.05)。基于全体887例患者的LSM结果显示,CHB+MASLD组患者的LSM水平显著高于单纯CHB组($P<0.05$),而基于LSM ≥ 9.4 kPa界定的肝纤维化人群占比在两组间的差异无统计学意义($P>0.05$)(表3)。

2.5 单纯CHB组与CHB+MASLD组不同程度脂肪变性患者肝纤维化比较 在CHB+MASLD组中,肝脂肪变性S1与单纯CHB组患者的肝纤维化分期差异有统计学意义($\chi^2=7.935, P=0.046$),其整体肝纤维化程度较单纯CHB组更轻;肝脂肪变性S2与单纯CHB组患者的肝纤维化分期差异无统计学意义($\chi^2=4.872, P=0.178$);肝脂肪变性S3与单纯CHB组患者的肝纤维化分期差异有统计学意义($\chi^2=9.101, P=0.028$),进一步分析发现,S3中无肝纤维化占比显著降低,早期肝纤维化占比显著升高(表4)。

2.6 肝纤维化独立影响因素的二元Logistic回归分析 单因素分析结果显示,S3、年龄、男性、乙型肝炎家族史、

NA治疗、HBV DNA、HBsAg、HBeAb、AST、碱性磷酸酶、CAP、GGT与肝纤维化发生风险相关(P 值均 <0.05)。将上述变量纳入多因素Logistic回归模型进行分析,结果显示,CAP升高与肝纤维化风险增加独立相关($P=0.001$);与S0相比,S3患者肝纤维化风险显著增加($P<0.001$)。此外,年龄增加、男性、HBV DNA升高、AST水平升高及GGT水平升高均为肝纤维化的独立危险因素(P 值均 <0.05)(表5)。

3 讨论

HBV感染是复杂的病理过程,涉及病毒复制、宿主免疫反应及环境因素的交互作用。CHB的发生通常与免疫耐受及病毒持续复制密切相关。研究表明,CHB患者体内的免疫应答存在缺陷,特别是对HBV的特异性T细胞免疫反应不足,导致病毒长期存活并持续引起慢性炎症和肝损伤^[11]。

近年来,脂肪变对CHB患者临床结局的影响日益受到关注。脂肪肝可增加肝细胞代谢负担,引起肝脏炎症、氧化应激及免疫微环境改变,从而加剧肝损伤^[12]。动物及细胞实验研究结果提示,脂肪变性可通过脂肪酸代谢紊乱、肝脏免疫细胞浸润和促炎因子释放,改变肝脏微环境,从而提升免疫系统对HBV的清除能力^[13]。

表3 单纯CHB组与CHB+MASLD组非侵袭性肝纤维化指标比较
Table 3 Comparison of non-invasive fibrosis markers between CHB group and CHB+MASLD group

指标	CHB+MASLD组	单纯CHB组	统计值	P值
APRI	0.26(0.20 ~ 0.43)	0.30(0.21 ~ 0.58)	$Z=-3.418$	0.001
FIB-4	1.05(0.72 ~ 1.68)	1.36(0.91 ~ 2.29)	$Z=-6.237$	<0.001
LSM(kPa)	6.5(5.0 ~ 8.5)	5.9(4.9 ~ 8.9)	$Z=-2.189$	0.021
肝纤维化占比[例(%)]	71/327(21.7)	135/560(24.1)	$\chi^2=0.664$	0.415

注:肝纤维化界定值为LSM ≥ 9.4 kPa。APRI和FIB-4的分析基于843例患者数据(CHB+MASLD组312例、单纯CHB组531例);LSM和肝纤维化占比基于全体887例患者数据(CHB+MASLD组327例、单纯CHB组560例)。CHB,慢性乙型肝炎;MASLD,代谢功能障碍相关脂肪性肝病;APRI,天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值指数;FIB-4,纤维化-4指数;LSM,肝脏硬度值。

表 4 CHB+MASLD 组与单纯 CHB 组肝纤维化程度比较
Table 4 Comparison of liver fibrosis between the CHB+MASLD group and the CHB group

疾病阶段	例(%)
单纯 CHB 组	522(100.0)
无肝纤维化	383(73.4)
早期肝纤维化	59(11.3)
进展期肝纤维化	30(5.7)
肝硬化	50(9.6)
CHB+MASLD 组	
S1	139(100.0)
无肝纤维化	115(82.7) ¹⁾
早期肝纤维化	14(10.1)
进展期肝纤维化	6(4.3)
肝硬化	4(2.9) ²⁾
S2	80(100.0)
无肝纤维化	58(72.5)
早期肝纤维化	11(13.7)
进展期肝纤维化	8(10.0)
肝硬化	3(3.8)
S3	70(100.0)
无肝纤维化	42(60.0) ¹⁾
早期肝纤维化	16(22.8) ³⁾
进展期肝纤维化	6(8.6)
肝硬化	6(8.6)

注:与单纯 CHB 组无肝纤维化比较,1) $P<0.05$;与单纯 CHB 组肝硬化比较,2) $P<0.05$;与单纯 CHB 组早期肝纤维化比较,3) $P<0.05$ 。CHB,慢性乙型肝炎;MASLD,代谢功能障碍相关脂肪性肝病。

本研究结果显示,CHB+MASLD 组患者基线血清 pgRNA 定量、HBeAg 阳性率均显著低于 CHB 组,提示脂肪变性可能在一定程度上抑制 HBV 复制。进一步的相关性分析发现,CAP 与血清 pgRNA 水平呈负相关,推测脂肪变可能通过调节宿主免疫应答,促进 HBV 的清除。

在 HBeAg 不同状态分析中发现,在 HBeAg 阴性患者中,CHB+MASLD 组的 HBsAg 水平显著低于 CHB 组。类似现象已在大样本人群中报道:Huang 等^[14]在 4 084 例未治疗的 HBeAg 阴性 CHB 队列中发现,合并 MASLD 患者 HBV DNA 载量和 HBsAg 水平均更低,且随访中 HBsAg 血清学清除和血清转换率显著升高。Mak 等^[15]针对 CHB 的长期随访研究则提示,影像学证实的肝脂肪变性与 HBsAg 清除(功能性治愈)的发生显著相关。上述数据共同支持:在病毒低复制或免疫控制/静止阶段,肝脂肪变性与较低的病毒学指标、更高的 HBsAg 清除倾向相关。

从机制层面分析,MASLD 相关的脂毒性、内质网应激及固有免疫激活,可能通过多条通路抑制 HBV 复制及 HBsAg 产生。基础研究显示,在 HBV 感染合并 MASLD 的

模型中,饱和脂肪酸可作为 Toll 样受体 4 配体,激活 Toll 样受体 4 介导的固有免疫通路,从而抑制 HBV 复制^[13]。相关综述亦指出,脂质代谢紊乱可重塑肝内免疫微环境,提升宿主对 HBV 的免疫清除能力^[16-18]。因此,在 HBeAg 阴性、共价闭合环状 DNA 转录活性本身较低的阶段,额外叠加的脂毒性和免疫激活更易将病毒推向“功能性治愈”的阈值,与本研究 HBeAg 阴性 CHB+MASLD 组中 HBsAg 水平更低的特征高度一致。

相反,在 HBeAg 阳性状态下,与单纯 CHB 组相比,CHB+MASLD 组患者的 HBV DNA 载量显著升高,HBsAg 虽差异无统计意义,但数值呈升高趋势,而 pgRNA 水平差异无统计学意义。既往多项研究提示,合并 MASLD 的 CHB 患者在接受 NA 治疗时,更容易出现持续低水平病毒血症及延迟的完全病毒学应答,该现象在 HBeAg 阳性亚群中尤为突出^[16,19]。其原因可能在于 HBeAg 阳性阶段肝细胞内共价闭合环状 DNA 储备丰富且其转录活性较高,MASLD 对共价闭合环状 DNA 转录的抑制效应相对有限。另一方面,代谢紊乱和慢性炎症可能通过免疫压力筛选出复制更活跃、对脂毒性更耐受的病毒克隆亚群,从而在部分患者中表现为 HBV DNA 载量和 HBsAg 水平稍高但 pgRNA 差异不显著。上述机制为本研究在 HBeAg 阳性人群中观察到的 HBV DNA 载量和 HBsAg 水平稍高、pgRNA 接近的结果提供了一个相对合理的解释。

在 CHB 的预后方面,本研究发现脂肪变性与肝纤维化之间存在复杂的非线性关系。在肝纤维化评估方面,本研究采用 APRI、FIB-4 和 LSM 3 个非侵袭性指标综合分析脂肪变性对 CHB 患者纤维化进展的影响。结果显示,CHB+MASLD 组患者的 APRI 和 FIB-4 均显著低于单纯 CHB 组,而 LSM 显著升高,但根据 LSM 界定的纤维化比例在 2 组间差异无统计学意义。对此结果的解读需考虑以下因素:APRI 和 FIB-4 主要由转氨酶和 PLT 推算,对炎症活动及门静脉高压更为敏感;而本研究在分析时已排除 PEG-IFN- α 相关的 PLT 明显减少的病例,可能使共病组的评分整体偏低。相比之下,LSM 对胶原沉积更为敏感,同时也受脂肪变和炎症程度的影响。既往研究表明,中重度肝脂肪变可在组织学纤维化不显著的情况下导致 LSM 被高估^[20]。因此,CHB+MASLD 组患者的 LSM 显著升高而纤维化比例未增加,更可能反映脂肪变本身导致的 LSM 升高,而非真实纤维化负担加重。同时,基于欧洲肝病学会慢性乙型肝炎管理指南推荐优先使用 LSM 评估肝纤维化^[21],以及 2024 年世界卫生组织的一项研究提出 LSM 在 CHB 人群中诊断纤维化的准确性优于

表5 肝纤维化二元 Logistic 回归分析
Table 5 Binary Logistic regression analysis for liver fibrosis

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值
CAP(dB/m)	1.04	1.01 ~ 1.07	0.014	1.08	1.03 ~ 1.13	0.001
脂肪肝分级						
S1 vs S0	1.35	0.73 ~ 2.48	0.337			
S2 vs S0	1.28	0.81 ~ 2.05	0.293			
S3 vs S0	1.69	1.05 ~ 2.71	0.030	5.05	2.48 ~ 10.29	<0.001
年龄(岁)	1.03	1.01 ~ 1.04	<0.001	1.02	1.01 ~ 1.04	0.005
男性	1.69	1.19 ~ 2.40	0.003	1.77	1.19 ~ 2.64	0.005
脂肪肝合并 CHB	0.83	0.59 ~ 1.18	0.299			
乙型肝炎家族史	0.71	0.51 ~ 0.98	0.038	0.95	0.65 ~ 1.39	0.781
HBV DNA(log ₁₀ IU/mL)	1.24	1.11 ~ 1.38	<0.001	1.35	1.15 ~ 1.57	<0.001
pgRNA(log ₁₀ IU/mL)	1.04	0.95 ~ 1.13	0.398			
HBsAg(log ₁₀ IU/mL)	0.84	0.75 ~ 0.95	0.004	0.86	0.73 ~ 1.00	0.052
HBeAb(S/Co)	0.88	0.78 ~ 1.00	0.042			
AST(U/L)	1.01	1.01 ~ 1.01	<0.001	1.02	1.01 ~ 1.03	<0.001
碱性磷酸酶(U/L)	1.02	1.02 ~ 1.03	<0.001			
GGT(U/L)	1.01	1.00 ~ 1.01	<0.001	1.00	1.00 ~ 1.01	0.028
NA vs 未治疗	0.54	0.30 ~ 0.96	0.035	0.57	0.31 ~ 1.05	0.072
NA联合PEG-IFN-α vs 未治疗	0.79	0.43 ~ 1.44	0.446	0.86	0.46 ~ 1.63	0.648

注:CAP以10 dB/m为一个增量(即OR对应CAP每升高10 dB/m)。OR,比值比;95%CI,95%置信区间;CAP,受控衰减参数;CHB,慢性乙型肝炎;HBV,乙型肝炎病毒;pgRNA,前基因组RNA;HBsAg,乙型肝炎病毒表面抗原;HBeAg,乙型肝炎病毒e抗原;HBeAb,乙型肝炎病毒e抗体;AST,天冬氨酸氨基转移酶;GGT,γ-谷氨酰转移酶;NA,核苷(酸)类似物;PEG-IFN-α,聚乙二醇干扰素α。

APRI和FIB-4^[22],故本研究以LSM为主要非侵袭性参考标准,将APRI和FIB-4作为补充性指标进行比较分析。

进一步根据LSM分期比较后发现,仅在S3时CHB+MASLD组早期肝纤维化占比显著升高;进展期肝纤维化占比有升高趋势;而在S1、S2中,脂肪变未加重两组CHB患者早期、进展期纤维化和肝硬化的发生。这一结果与Zheng等^[4]系统综述中“总体脂肪变与显著纤维化关联有限”的结果一致,亦与Mak等^[15]随访队列中“持续重度脂肪变显著加速纤维化进展”的发现基本相符,并呼应Huang等^[23]针对CHB合并MASLD提出的“脂肪变本身可能抑制HBV复制,但在显著代谢紊乱叠加时反而促进进展性纤维化”观点,上述发现共同支持临床实践中应重点识别和干预合并重度脂肪变的CHB人群。

尽管本研究为脂肪变性在CHB患者中的作用提供了重要的临床证据,但仍存在一些局限性。首先,本研究为横断面研究,未能获得长期随访数据,因此无法评估脂肪变性在CHB治疗中的长期影响。其次,尽管研究已经控制了潜在的混杂因素,但研究结果仍可能受到样本异质性的影响。

综上所述,本研究系统探讨了脂肪变性对CHB患者

病毒载量及肝纤维化的影响,并发现在肝功能正常及轻度升高时,合并MASLD患者的HBV载量更低,为今后CHB患者的治疗提供了新的思路。未来应开展前瞻性队列研究,进一步探索肝脂肪变性对HBV复制状态、HBV清除及长期预后的影响,并从脂肪变性相关炎症反应和免疫调控角度探讨其可能的病理生理机制。尤其是肝脂肪变性过程中的炎症反应所激活的免疫机制对HBV的作用;积极管理并治疗脂肪肝可能有助于改善CHB合并重度脂肪肝患者的临床结局。

伦理学声明: 本研究方案于2025年7月24日经由大连医科大学附属第一医院伦理委员会审批通过,批号:YJ-KS-KY-2025-709。按照《赫尔辛基宣言》的原则进行。所有患者均签署书面知情同意书,同意将其临床资料或血样(匿名)用于研究目的。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 尹诗负责初稿撰写,数据统计;朱连新负责临床数据收集,文章修改;任广辉、黄贵群、关运鹏负责文献查阅和校对;朱英教授负责全文审校。尹诗与朱连新对本文贡献等同,为共同第一作者。

参考文献:

- [1] BURKI T. WHO's 2024 global hepatitis report[J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(6): e362-e363. DOI: 10.1016/S1473-3099(24)00307-4.
- [2] Author Group of Expert Consensus. Chinese expert consensus on clinical practice of chronic hepatitis B functional (clinical) cure[J]. *Chin J Hepatol*, 2025, 33(10): 977-987. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250723-00286.
专家共识编写组. 中国慢性乙型肝炎功能性(临床)治愈临床实践专家共识[J]. *中华肝脏病杂志*, 2025, 33(10): 977-987. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20250723-00286.
- [3] CHEN H, HUANG FM, LIN J, et al. Expression of serum pgRNA in patients with chronic HBV infection and its significance[J]. *Chin J Nosocomiol*, 2022, 32(6): 880-884. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-216351.
陈红, 黄富敏, 琳杰, 等. 慢性HBV感染患者血清pgRNA的表达及意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(6): 880-884. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-216351.
- [4] ZHENG Q, ZOU BY, WU YK, et al. Systematic review with meta-analysis: Prevalence of hepatic steatosis, fibrosis and associated factors in chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54(9): 1100-1109. DOI: 10.1111/apt.16595.
- [5] HUANG SC, KAO JH. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic hepatitis B[J]. *J Formos Med Assoc*, 2022, 121(11): 2148-2151. DOI: 10.1016/j.jfma.2022.07.013.
- [6] WANG J, LIU JC, LIU YL, et al. Clinical features of chronic hepatitis B patients with lean nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Res*, 2023, 53(3): 184-195. DOI: 10.1111/hepr.13854.
- [7] YOU H, WANG FS, LI TS, et al. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(6): 1425-1442. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00320.
- [8] YOUNOSSI ZM, ZELBER-SAGI S, LAZARUS JV, et al. Global consensus recommendations for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2025, 169(5): 1017-1032.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2025.02.044.
- [9] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (version 2024) [J]. *J Prac Hepatol*, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- [10] Chinese Society of Ultrasound in Medicine, Chinese Portal Hypertension Alliance (CHESS). Chinese expert consensus on the diagnosis of cirrhotic portal hypertension by ultrasound elastography (2023 version) [J]. *Natl Med J China*, 2023, 103(32): 2480-2494. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230513-00782.
中华医学会超声医学分会, 中国门静脉高压联盟(CHESS). 中国超声弹性成像技术诊断肝硬化门静脉高压专家共识(2023版)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(32): 2480-2494. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230513-00782.
- [11] ZHANG N, LI CH, ZHAO RJ, et al. Research progress on CD8⁺T cell dysfunction in chronic hepatitis B virus infection[J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2025, 41(5): 456-460. DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmmi.009977.
张楠, 李传海, 赵荣洁, 等. 慢性HBV感染中CD8⁺T细胞功能障碍研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2025, 41(5): 456-460. DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmmi.009977.
- [12] ZHANG SS, MAK LY, YUEN MF, et al. Mechanisms of hepatocellular carcinoma and cirrhosis development in concurrent steatotic liver disease and chronic hepatitis B[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2025, 31(Suppl): S182-S195. DOI: 10.3350/cmh.2024.0837.
- [13] ZHANG RN, PAN Q, ZHANG Z, et al. Saturated fatty acid inhibits viral replication in chronic hepatitis B virus infection with nonalcoholic fatty liver disease by Toll-like receptor 4-mediated innate immune response[J]. *Hepat Mon*, 2015, 15(5): e27909. DOI: 10.5812/hepatmon.15(5)2015.27909.
- [14] HUANG SC, SU TH, TSENG TC, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease facilitates hepatitis B surface antigen seroclearance and seroconversion[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2024, 22(3): 581-590.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.09.040.
- [15] MAK LY, HUI RW, FUNG J, et al. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4): 800-806. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.040.
- [16] MAJEED AA, BUTT AS. Hepatitis B virus infection and metabolic dysfunction associated steatotic liver disease: Rising pandemic with complex interaction[J]. *World J Hepatol*, 2025, 17(1): 100968. DOI: 10.4254/wjh.v17.i1.100968.
- [17] ZHANG JB, LIN SZ, JIANG DX, et al. Chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease: Conspirators or competitors?[J]. *Liver Int*, 2020, 40(3): 496-508. DOI: 10.1111/liv.14369.
- [18] ZHANG JX, LING N, LEI Y, et al. Multifaceted interaction between hepatitis B virus infection and lipid metabolism in hepatocytes: A potential target of antiviral therapy for chronic hepatitis B[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 636897. DOI: 10.3389/fmicb.2021.636897.
- [19] KO HH, PATEL NH, HAYLOCK-JACOBS S, et al. Severe hepatic steatosis is associated with low-level viremia and advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis B in North America[J]. *Gastro Hep Adv*, 2022, 1(1): 106-116. DOI: 10.1016/j.gastha.2021.09.005.
- [20] LIU J, MA Y, HAN P, et al. Hepatic steatosis leads to overestimation of liver stiffness measurement in both chronic hepatitis B and metabolic-associated fatty liver disease patients[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(8): 101957. DOI: 10.1016/j.clinre.2022.101957.
- [21] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis-2021 update[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(3): 659-689. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.
- [22] LIGUORI A, ZONCAPÉ M, CASAZZA G, et al. Staging liver fibrosis and cirrhosis using non-invasive tests in people with chronic hepatitis B to inform WHO 2024 guidelines: A systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2025, 10(4): 332-349. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00437-0.
- [23] HUANG SC, LIU CJ. Chronic hepatitis B with concurrent metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Challenges and perspectives[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(2): 320-331. DOI: 10.3350/cmh.2022.0422.

收稿日期: 2025-12-11; 录用日期: 2026-02-25

本文编辑: 王亚南

引证本文: YIN S, ZHU LX, REN GH, et al. Impact of hepatic steatosis on viral load and hepatic fibrosis progression in chronic hepatitis B[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(6): 1279-1286.

尹诗, 朱连新, 任广辉, 等. 肝脂肪变性对慢性乙型肝炎病毒载量及肝纤维化进展的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(6): 1279-1286.