

· 病毒性肝炎 ·

DOI: 10.12449/JCH260411

高血糖对慢性乙型肝炎合并脂肪性肝病患者肝纤维化及终末期肝病的影响

张雪莉^{1,2}, 蒋丽娜², 李 梦², 刘树红², 赵景民^{1,2}

1 中国人民解放军医学院, 北京 100039

2 中国人民解放军总医院第五医学中心病理科, 北京 100039

通信作者: 赵景民, jmzhao302@163.com (ORCID: 0000-0003-4345-2149)

摘要: **目的** 分析慢性乙型肝炎(CHB)合并脂肪性肝病(SLD)患者的临床病理特征,探讨血糖升高对肝纤维化及终末期肝病发生风险的影响,为此类人群的临床管理提供依据。**方法** 纳入2011年1月—2019年12月中国人民解放军总医院第五医学中心经肝活检确诊的成人CHB-SLD患者668例,以肝穿刺时间为起点、终末期肝病发生为终点,随访至2024年3月31日。采用1:4倾向性评分匹配(PSM)平衡组间基线差异,最终纳入高血糖组患者82例,无高血糖组患者281例。比较两组患者的代谢特征、实验室指标及肝组织病理特征。非正态分布的计量资料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 检验或Fisher精确检验。通过多因素Logistic回归分析进展期肝纤维化的影响因素,运用Kaplan-Meier生存分析及Cox比例风险回归模型评估终末期肝病发生的影响因素。**结果** 与无高血糖组相比,高血糖组患者代谢紊乱因素更多,肝脂肪变性程度更重,进展期肝纤维化的检出率更高(P 值均 <0.05)。多因素Logistic回归分析显示,高血糖是进展期肝纤维化的危险因素(比值比=1.753,95%置信区间:1.017~3.023, $P=0.043$)。生存分析显示,高血糖增加了终末期肝病的发生风险($\chi^2=4.340$, $P=0.037$)。多因素Cox回归证实,高血糖是进展期肝纤维化人群发生终末期肝病的代谢危险因素(校正风险比=3.208,95%置信区间:1.201~8.568, $P=0.020$)。**结论** 高血糖可增加CHB-SLD患者进展期肝纤维化及终末期肝病的发生风险。对已合并进展期肝纤维化且高血糖水平的患者,应加强临床监测和管理。

关键词: 乙型肝炎, 慢性; 脂肪肝; 糖尿病; 高血糖; 终末期肝病; 影响因素分析**基金项目:** 国家重点研发计划(2023YFC2308104,2023YFC2308100);北京市医院管理中心临床医学发展专项(ZLRK202301);国家自然科学基金(82441011)

Impact of hyperglycemia on liver fibrosis and end-stage liver disease in patients with comorbidities of chronic hepatitis B and steatotic liver disease

ZHANG Xueli^{1,2}, JIANG Lina², LI Meng², LIU Shuhong², ZHAO Jingmin^{1,2}

1. Medical School of Chinese PLA, Beijing 100039, China; 2. Department of Pathology and Hepatology, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: ZHAO Jingmin, jmzhao302@163.com (ORCID: 0000-0003-4345-2149)

Abstract: Objective To analyze the clinicopathological features of patients with comorbidities of chronic hepatitis B (CHB) and steatotic liver disease (SLD), to investigate the impact of hyperglycemia on the risk of liver fibrosis and end-stage liver diseases (ESLD), and to provide a basis for the clinical management of such population. **Methods** A total of 668 adult patients with CHB-SLD confirmed by liver biopsy in The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2011 to December 2019 were enrolled, and a retrospective cohort was established with the time of liver biopsy as the baseline and the onset of ESLD as the endpoint. All patients were followed up to March 31, 2024. Propensity score matching (PSM) was performed at a ratio of 1:4 to balance baseline features between groups, resulting in 82 patients in the hyperglycemia group and 281 in the non-hyperglycemia group. The two groups

were compared in terms of metabolic profiles, laboratory markers, and histopathological features. The Mann-Whitney U test was used for comparison of non-normally distributed quantitative data between two groups. The chi-square test or Fisher exact test was used for comparison of categorical data between two groups. A multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors for advanced fibrosis (AF), and the Kaplan-Meier survival analysis and the Cox proportional-hazards regression model were used to determine the influencing factors for the development of ESLD. **Results** Compared with the non-hyperglycemia group, the hyperglycemia group had a significantly higher number of factors for metabolic disorders, a significantly higher degree of hepatic steatosis, and a significantly higher detection rate of AF (all $P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that hyperglycemia was a risk factor for AF (odds ratio = 1.753, 95% confidence interval [CI]: 1.017—3.023, $P=0.043$). The survival analysis showed that hyperglycemia increased the risk of ESLD ($\chi^2=4.340$, $P=0.037$). The multivariate Cox regression analysis confirmed that hyperglycemia was a significant metabolic risk factor for ESLD in patients with AF (adjusted hazard ratio=3.208, 95%CI: 1.201—8.568, $P=0.020$). **Conclusion** Hyperglycemia can increase the risk of AF and ESLD in CHB-SLD patients. Clinical monitoring and active management should be strengthened for patients who have already developed AF and hyperglycemia.

Key words: Hepatitis B, Chronic; Fatty Liver; Diabetes Mellitus; Hyperglycemia; End Stage Liver Disease; Root Cause Analysis

Research funding: National Key R&D Program of China (2023YFC2308104, 2023YFC2308100); Beijing Hospitals Authority Clinical Medicine Development of Special Funding Support (ZLRK202301); National Natural Science Foundation of China (82441011)

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是全球范围内的重要公共卫生问题之一^[1]。与此同时,代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)的患病率与发病率近年持续攀升,该病曾被称为非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[2]。据统计,全球成人NAFLD患病率约为32.4%^[3],我国约为29.8%^[4],其相关肝癌的发病率亦逐年增加^[5]。肝组织脂肪变性是MASLD/NAFLD的病理基础。在临床实践中,CHB合并脂肪性肝病(steatotic liver disease, SLD)的患者日益增多^[6]。目前,此类患者进展至终末期肝病的影响因素尚不明晰。本研究旨在分析CHB-SLD患者的代谢与病理特征,探讨糖尿病对进展期肝纤维化及不良肝病预后的影响,以期临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2011年1月—2019年12月中国人民解放军总医院第五医学中心收治并经皮肝穿刺活检的CHB-SLD患者临床资料。纳入标准:(1)符合《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》^[1]的CHB诊断标准;(2)符合《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)》^[7]的SLD诊断标准;(3)年龄>18岁;(4)行经皮肝穿刺活检。排除标准:(1)合并其他病毒性肝炎或人类免疫缺陷病毒感染;(2)既往有恶性肿瘤病史;(3)妊娠或哺乳期;(4)患有遗传代谢、自身免疫紊乱及其他非传染性肝病;(5)临床资料不完整或穿刺组织过少;(6)未按时

复诊或随访时间<6个月。按照《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)》^[7],将空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L或已确诊为2型糖尿病(服用或未服用降糖药)者纳入高血糖组;空腹血糖<6.1 mmol/L者纳入无高血糖组。

1.2 观察指标 (1)人口学特征:性别、年龄、饮酒史(乙醇摄入量依据《酒精性肝病防治指南(2018年更新版)》^[8]换算)及用药史。(2)代谢指标:体重指数(body mass index, BMI)、空腹血糖/糖尿病、甘油三酯、高密度脂蛋白和血压等。(3)实验室指标:血常规、肝功能及乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关指标等。

1.3 组织病理 所有肝组织切片重新评估,采用Ishak评分系统行炎症活动度分级及肝纤维化分期^[9]。炎症活动度:0~4分为无/轻度(G0~1),5~18分为中重度(G2~4);肝纤维化分期:0~2分为无/轻度肝纤维化(F0~2),3~6分为进展期肝纤维化/肝硬化(F3~4)。采用NAFLD活动度评分系统(NAFLD activity score, NAS)行MASLD评分^[10]:0~2分为脂肪性肝病,3~4分为交界性脂肪性肝炎,5~8分为脂肪性肝炎。

1.4 随访方法 研究起点定义为穿刺活检时间,终点为终末期肝病确诊时间或随访截止时间(2024年3月31日)。终末期肝病包括失代偿期肝硬化、肝癌、肝移植或因肝脏相关疾病死亡。未在本中心接受复查或随访时间不足6个月者定义为失访。所有终点事件均通过本院电子病历系统及相关辅助检查结果进行核实判定。

1.5 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。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 检验或 Fisher 精确检验。采用多因素二元 Logistic 回归分析进展期肝纤维化的影响因素。通过 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并行 Log-rank 检验。采用 Cox 比例风险回归模型分析终末期肝病预后的影响因素。基于年龄与性别进行倾向评分匹配(propensity score matching, PSM),比例设为 1:4,卡钳值设为 0.02。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHB-SLD 患者人口学特征

表 1 CHB-SLD 患者的基线特征
Table 1 Baseline characteristics of CHB-SLD patients

项目	PSM 前			PSM 后		
	高血糖组($n=83$)	无高血糖组($n=585$)	P 值	高血糖组($n=82$)	无高血糖组($n=281$)	P 值
年龄(岁)	44.0(39.0 ~ 48.5)	37.0(30.0 ~ 44.0)	<0.001	44.0(39.0 ~ 47.0)	43.0(38.0 ~ 47.0)	0.315
男[例(%)]	69(83.1)	479(81.9)	0.900	68(82.9)	224(79.7)	0.519
饮酒史[例(%)]			0.115			0.502
无	41(49.4)	383(65.5)		41(50.0)	165(58.7)	
偶尔 ¹⁾	19(22.9)	121(20.7)		19(23.2)	60(21.4)	
有 ²⁾	23(27.7)	81(13.8)		22(26.8)	56(19.9)	
BMI(kg/m^2)	27.3(25.5 ~ 29.4)	26.2(24.2 ~ 28.4)	0.007	27.4(25.6 ~ 29.4)	26.2(24.5 ~ 28.2)	0.006
超重/肥胖[例(%)] ³⁾	74(89.2)	448(76.6)	0.014	74(90.2)	220(78.3)	0.015
空腹血糖(mmol/L)	6.60(6.18 ~ 7.65)	4.80(4.50 ~ 5.20)	<0.001	6.60(6.20 ~ 7.68)	4.80(4.50 ~ 5.20)	<0.001
高血压[例(%)] ⁴⁾	22(26.5)	61(10.4)	<0.001	21(25.6)	24(8.5)	<0.001
高甘油三酯血症[例(%)] ⁵⁾	44(53.0)	184(31.5)	<0.001	43(52.4)	100(35.6)	0.006
总胆固醇(mmol/L)	4.35(3.82 ~ 5.02)	4.25(3.75 ~ 4.95)	0.237	4.36(3.82 ~ 5.02)	4.32(3.83 ~ 4.98)	0.465
高密度脂蛋白降低[例(%)] ⁶⁾	59(71.1)	371(63.4)	0.172	58(70.7)	175(62.3)	0.160
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.05(2.65 ~ 3.55)	3.00(2.55 ~ 3.44)	0.243	3.06(2.72 ~ 3.55)	3.00(2.62 ~ 3.43)	0.326
代谢危险因素数量[例(%)]			<0.001			<0.001
0 ~ 1 个	0(0.0)	214(36.6)		0(0.0)	102(36.3)	
2 ~ 3 个	49(59.0)	364(62.2)		49(59.8)	174(61.9)	
4 ~ 5 个	34(41.0)	7(1.2)		33(40.2)	5(1.8)	
生化指标						
Hb(g/L)	153(144 ~ 163)	153(143 ~ 161)	0.720	154(145 ~ 163)	151(142 ~ 160)	0.135
PLT($\times 10^9/\text{L}$)	187(141 ~ 218)	194(160 ~ 233)	0.038	188(142 ~ 218)	183(149 ~ 220)	0.742
Alb(g/L)	42.0(39.0 ~ 43.0)	42.0(40.0 ~ 44.0)	0.081	42.0(39.0 ~ 43.3)	41.0(38.0 ~ 44.0)	0.960
ALT(U/L)	48.0(34.5 ~ 90.0)	46.0(29.0 ~ 71.0)	0.151	48.0(34.2 ~ 90.2)	41.0(27.0 ~ 67.0)	0.027
AST(U/L)	33.0(25.0 ~ 54.5)	31.0(23.0 ~ 48.0)	0.248	33.0(25.0 ~ 52.2)	31.0(23.0 ~ 47.0)	0.253
病毒相关指标[例(%)]						
HBV DNA $\leq 2\ 000$ IU/mL	31(37.3)	175(29.9)	0.213	52(63.4)	194(69.0)	0.338
HBsAg $\geq 1\ 000$ COI	68(81.9)	436(74.5)	0.184	67(81.7)	214(76.2)	0.290
HBeAg 阳性	38(45.8)	350(58.8)	0.021	38(46.3)	148(52.7)	0.313

注:1)不规律或偶有饮酒,饮酒量未达酒精性肝病诊断要求;2)饮酒量男性 ≥ 40 g/d或女性 ≥ 20 g/d,按照《酒精性肝病防治指南(2018年更新版)》换算乙醇量,换算公式=饮酒量(mL) $\times$ 乙醇含量($\%$) $\times 0.8$;3)体重指数 ≥ 24 kg/m^2 ;4)血压 $\geq 130/85$ mmHg,或正在接受抗高血压药物治疗;5)空腹血清甘油三酯 ≥ 1.70 mmol/L,或正在接受降脂药物治疗;6)血清高密度脂蛋白 ≤ 1.0 mmol/L(男)和 ≤ 1.3 mmol/L(女),或正在接受降脂药物治疗。PSM,倾向评分匹配;BMI,体重指数;Hb,血红蛋白;PLT,血小板;Alb,白蛋白;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;HBV,乙型肝炎病毒;HBsAg,乙型肝炎病毒表面抗原;HBeAg,乙型肝炎病毒e抗原;CHB-SLD,慢性乙型肝炎合并脂肪性肝病。

SLD 患者 1 021 例,根据纳入与排除标准,最终纳入 668 例患者(表 1),其中男性约占 82%(548/668),中位年龄 38 岁,平均 BMI 为 26.5 kg/m^2 。代谢危险因素广泛存在(91.9%,614/668),其中高血糖、超重/肥胖、高甘油三酯血症、低高密度脂蛋白及高血压病的患病率分别为 12.4%、78.1%、34.1%、64.4% 和 12.4%;15.6%(104/668)的患者合并酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)。根据 SLD 病因诊断进行分类^[7],77.7%(519/668)诊断为 CHB-MASLD,14.2%(95/668)为 CHB-MASLD-ALD,1.3%(9/668)为 CHB-SLD-ALD,CHB-隐匿性 SLD 占比为 6.7%(45/668)。

2.2 代谢及病毒学特征 经PSM后,共纳入363例CHB-SLD患者,其中高血糖组82例,无高血糖组281例。两组间年龄、性别比较,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05);高血糖组BMI($P=0.006$)、超重/肥胖人群比例($P=0.015$)、空腹血糖($P<0.001$)、高血压($P<0.001$)、高甘油三酯血症($P=0.006$)及丙氨酸氨基转移酶水平($P=0.027$)均显著高于无高血糖组(表1)。

2.3 肝组织病理特征 668例患者中,27.7%为中重度脂肪变性,12.6%观察到肝细胞气球样变,6.4%见窦周纤维化,6.3%符合脂肪性肝炎诊断,36.7%为进展期肝纤维

化。PSM后高血糖组肝细胞中重度脂肪变性程度($P=0.003$)、窦周纤维化发生率($P=0.017$)、NAS($P=0.012$)及进展期肝纤维化($P=0.009$)显著高于无高血糖组(表2)。

2.4 进展期肝纤维化发生的影响因素 多因素Logistic回归分析基线时进展期肝纤维化的影响因素,结果显示,年龄[比值比(odds ratio, OR)=1.025, 95%置信区间(confidence interval, CI):1.003~1.048]、高血糖($OR=1.753$, 95%CI: 1.017~3.023)及炎症活动度G2~4($OR=5.288$, 95%CI: 3.442~8.123)是进展期肝纤维化发生的独立危险

表2 CHB-SLD患者的肝组织学特征
Table 2 Histological characteristics of CHB-SLD patients

项目	PSM前			PSM后		
	高血糖组($n=83$)	无高血糖组($n=585$)	P 值	高血糖组($n=82$)	无高血糖组($n=281$)	P 值
脂肪变性程度[例(%)]			0.013			0.003
轻度	50(60.2)	433(74.0)		49(59.8)	215(76.5)	
中重度	33(39.8)	152(26.0)		33(40.2)	66(23.5)	
气球样变[例(%)]			0.012			0.112
无	65(78.3)	519(88.7)		64(78.0)	240(85.4)	
有	18(21.7)	66(11.3)		18(22.0)	41(14.6)	
小叶内炎症[例(%)]			0.761			0.999
<2 个/20倍镜	68(81.9)	491(83.9)		68(82.9)	233(82.9)	
≥ 2 个/20倍镜	15(18.1)	94(16.1)		14(17.1)	48(17.1)	
汇管区炎症[例(%)]			0.346			0.392
无/轻度	35(42.2)	283(48.4)		35(42.7)	135(48.0)	
中重度	48(57.8)	302(51.6)		47(57.3)	146(52.0)	
界面炎[例(%)]			0.051			0.124
无	40(48.2)	352(60.2)		40(48.8)	164(58.4)	
有	43(51.8)	233(39.8)		42(51.2)	117(41.6)	
融合坏死[例(%)]			>0.05			0.182
无或偶见	82(98.8)	573(97.9)		82(100.0)	275(97.9)	
可见	1(1.2)	12(2.1)		0(0.0)	6(2.1)	
炎症活动度[例(%)]			>0.05			0.657
G0~1	57(68.7)	405(69.2)		57(69.5)	188(66.9)	
G2~4	26(31.3)	180(30.8)		25(30.5)	93(33.1)	
肝纤维化分期[例(%)]			0.002			0.009
F0~2	40(48.2)	383(65.5)		40(48.8)	182(64.8)	
F3~4	43(51.8)	202(34.5)		42(51.2)	99(35.2)	
窦周纤维化[例(%)]			0.003			0.017
无	71(85.5)	554(94.7)		70(85.4)	263(93.6)	
有	12(14.5)	31(5.3)		12(14.6)	18(6.4)	
NAS[例(%)]			0.006			0.012
0~2分	38(45.8)	374(63.9)		38(46.3)	180(64.1)	
3~4分	38(45.8)	176(30.1)		37(45.1)	80(28.5)	
5~8分	7(8.4)	35(6.0)		7(8.5)	21(7.4)	

注:PSM,倾向评分匹配;NAS,非酒精性脂肪性肝病活动度评分系统;CHB-SLD,慢性乙型肝炎合并脂肪性肝病。

因素(P 值均 <0.05);PLT是进展期肝纤维化的保护因素($OR=0.991,95\%CI:0.987\sim 0.994,P<0.001$)(表3)。

2.5 不良结局 以终末期肝病发生为终点,随访至2024年3月31日,中位随访时间为80(48~115)个月。随访期间,28例患者发生肝癌和/或失代偿期肝硬化,无肝移植和死亡病例。PSM前,高血糖组与无高血糖组的终末期肝病累积发生率分别为10.84%、3.25%,差异有统计学意义($\chi^2=10.785,P=0.014$)(图1a);PSM后,2组分别为9.76%、4.63%,差异有统计学意义($\chi^2=4.340,P=0.037$)(图1b)。PSM前,在进展期肝纤维化(F3~4)亚组中,高血糖与无高血糖患者终末期肝病累积发生率分别为18.60%、5.45%,差异有统计学意义($\chi^2=10.134,P=0.002$)(图1c)。生存分析结果表明,高血糖(糖尿病及血

糖升高)增加了CHB-SLD人群及F3~4亚组人群的终末期肝病发生风险。

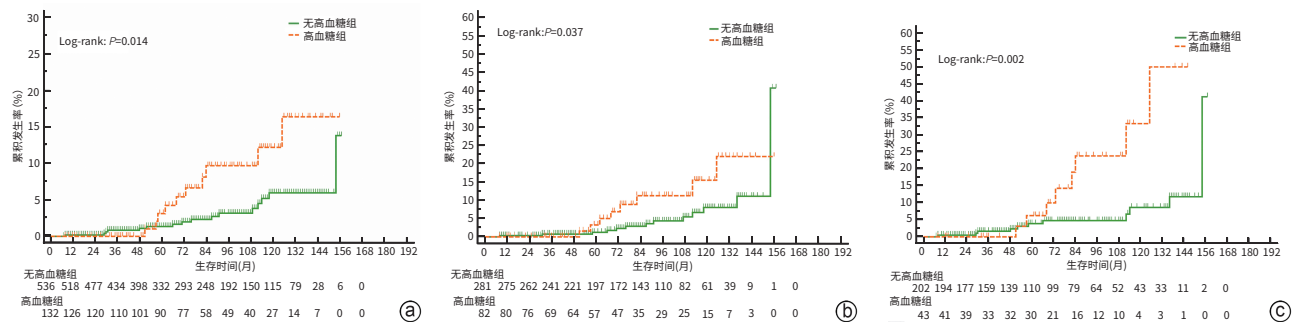
2.6 终末期肝病发生的影响因素 PSM前,多因素Cox回归分析显示,血小板[风险比(hazard ratio, HR)=0.99, $P=0.003$]和白蛋白($HR=0.88, P=0.011$)是CHB-SLD患者终末期肝病发生的保护因素;肝纤维化分期 $\geq F3$ ($HR=3.60, P=0.004$)是CHB-SLD患者终末期肝病发生的危险因素(表4)。PSM后,多因素Cox回归分析亦表明,血小板[校正风险比(adjusted hazard ratio, aHR)=0.99, $P=0.014$]和白蛋白($aHR=0.88, P=0.029$)水平与终末期肝病发生风险呈负向关联;肝纤维化分期 $\geq F3$ 是终末期肝病发生的独立危险因素($HR=3.01, P=0.016$)(表4)。

表3 Logistic回归分析进展期肝纤维化的影响因素

Table 3 Logistic regression analysis of metabolic, viral, and histological factors associated with advanced fibrosis

变量	B值	标准误	Wald χ^2 值	OR	95%CI	P值
性别 ¹⁾	0.097	0.275	0.126	1.102	0.643 ~ 1.889	0.723
年龄(岁)	0.025	0.011	4.936	1.025	1.003 ~ 1.048	0.026
高血糖	0.561	0.278	4.079	1.753	1.017 ~ 3.023	0.043
高甘油三酯血症	-0.395	0.207	3.650	0.674	0.449 ~ 1.010	0.056
BMI(kg/m ²)	0.266	0.238	1.249	1.305	0.818 ~ 2.082	0.264
脂肪变性 ²⁾	-0.023	0.213	0.012	0.977	0.644 ~ 1.482	0.913
炎症活动度 ³⁾	1.665	0.219	57.807	5.288	3.442 ~ 8.123	<0.001
HBeAg ⁴⁾	0.053	0.219	0.060	1.055	0.687 ~ 1.620	0.807
HBV DNA ⁵⁾	-0.353	0.231	2.326	0.703	0.447 ~ 1.106	0.807
HBsAg ⁶⁾	0.445	0.238	3.501	1.560	0.979 ~ 2.486	0.061
PLT($\times 10^9/L$)	-0.009	0.002	25.360	0.991	0.987 ~ 0.994	<0.001
Alb(g/L)	-0.042	0.027	2.429	0.959	0.909 ~ 1.011	0.119
ALT(U/L)	-0.004	0.002	3.792	0.996	0.992 ~ 1.000	0.051
AST(U/L)	0.005	0.004	1.779	1.005	0.997 ~ 1.014	0.182

注:BMI,体重指数;HBV,乙型肝炎病毒;HBeAg,乙型肝炎病毒e抗原;HBsAg,乙型肝炎病毒表面抗原;PLT,血小板;Alb,白蛋白;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;OR,比值比;95%CI,95%置信区间。计数资料赋值情况如下:1)性别:女=0,男=1;2)脂肪变性:轻度=0,中重度=1;3)炎症活动度:G0~1=0,G2~4=1;4)HBeAg:阴性=0,阳性=1;5)HBV DNA定量: $\leq 2000 IU/mL=0, >2000 IU/mL=1$;6)HBsAg: $<1000 COI=0, \geq 1000 COI=1$ 。



注:a,PSM前高血糖组与无高血糖组患者生存分析;b,PSM后高血糖组与无高血糖组患者生存分析;c,PSM前高血糖组与无高血糖组进展期肝纤维化人群生存分析。

图1 生存分析

Figure 1 Survival analysis

表4 CHB-SLD患者发生终末期肝病的Cox回归分析
Table 4 Cox proportional-hazards regression for ESLD among the entire cohort

变量	PSM前单因素分析		PSM前多因素分析		PSM后单因素分析		PSM后多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	aHR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值	aHR(95%CI)	P值
基本特征								
年龄(岁)	1.06(1.02 ~ 1.10)	0.006	1.02(0.97 ~ 1.06)	0.515	1.03(0.97 ~ 1.09)	0.388		
性别 ¹⁾	0.62(0.25 ~ 1.56)	0.313			0.71(0.26 ~ 1.96)	0.509		
代谢特征								
超重/肥胖 ²⁾	0.84(0.29 ~ 2.45)	0.754			0.71(0.26 ~ 1.95)	0.503		
高血糖 ³⁾	2.59(1.17 ~ 5.73)	0.019	2.21(0.97 ~ 5.06)	0.061	2.31(0.96 ~ 5.59)	0.062		
高血压 ⁴⁾	1.85(0.64 ~ 5.37)	0.260			0.94(0.27 ~ 3.31)	0.927		
高甘油三酯血症 ⁵⁾	0.69(0.29 ~ 1.64)	0.397			0.62(0.24 ~ 1.59)	0.317		
高密度脂蛋白降低 ⁶⁾	1.09(0.49 ~ 2.45)	0.830			1.10(0.45 ~ 2.74)	0.832		
生化指标								
Hb(g/L)	0.98(0.96 ~ 1.01)	0.137			0.99(0.96 ~ 1.01)	0.319		
PLT($\times 10^9$ /L)	0.98(0.98 ~ 0.99)	<0.001	0.99(0.98 ~ 0.99)	0.003	0.99(0.98 ~ 0.99)	0.001	0.99(0.98 ~ 0.99)	0.014
Alb(g/L)	0.83(0.76 ~ 0.91)	<0.001	0.88(0.80 ~ 0.97)	0.011	0.85(0.76 ~ 0.94)	0.002	0.88(0.79 ~ 0.99)	0.029
ALT(U/L)	1.00(1.00 ~ 1.00)	0.701			1.00(0.99 ~ 1.00)	0.680		
AST(U/L)	1.00(1.00 ~ 1.01)	0.758			1.00(0.99 ~ 1.01)	0.603		
病毒学相关指标								
HBV DNA ⁷⁾	0.68(0.31 ~ 1.50)	0.343			1.11(0.43 ~ 2.86)	0.831		
HBsAg ⁸⁾	1.88(0.65 ~ 5.45)	0.246			1.10(0.37 ~ 3.31)	0.863		
HBeAg ⁹⁾	0.41(0.18 ~ 0.90)	0.026	0.52(0.24 ~ 1.13)	0.100	0.69(0.29 ~ 1.64)	0.400		
肝组织学特征								
脂肪变性程度 ¹⁰⁾	1.46(0.66 ~ 3.22)	0.350			1.54(0.64 ~ 3.67)	0.333		
气球样变 ¹¹⁾	1.75(0.66 ~ 4.66)	0.264			2.07(0.80 ~ 5.39)	0.136		
小叶内炎症 ¹²⁾	1.72(0.64 ~ 4.61)	0.280			1.09(0.32 ~ 3.74)	0.887		
汇管区炎症 ¹³⁾	3.49(1.32 ~ 9.27)	0.012	2.92(0.98 ~ 8.75)	0.055	3.02(1.01 ~ 9.00)	0.048	2.19(0.70 ~ 6.91)	0.180
界面炎 ¹⁴⁾	2.43(1.10 ~ 5.35)	0.028	0.80(0.32 ~ 1.98)	0.623	1.33(0.56 ~ 3.14)	0.516		
融合坏死 ¹⁵⁾	2.55(0.34 ~ 18.86)	0.361			0.05(0.00 ~ 18.80)	0.765		
肝纤维化分期 ¹⁶⁾	5.10(2.36 ~ 11.00)	<0.001	3.60(1.50 ~ 8.60)	0.004	3.75(1.59 ~ 8.87)	0.003	3.01(1.22 ~ 7.40)	0.016
窦周纤维化 ¹⁷⁾	1.53(0.36 ~ 6.48)	0.566			1.32(0.31 ~ 5.67)	0.714		
炎症活动度 ¹⁸⁾	2.94(1.36 ~ 6.35)	0.006			2.02(0.86 ~ 4.76)	0.109		
NAS		0.077				0.107		
0 ~ 2分	1.00				1.00			
3 ~ 4分	1.89(0.85 ~ 4.22)	0.118			1.39(0.53 ~ 3.61)	0.502		
5 ~ 8分	3.34(1.08 ~ 10.39)	0.037			3.58(1.10 ~ 11.66)	0.035		

注:PSM,倾向评分匹配;Hb,血红蛋白;PLT,血小板;Alb,白蛋白;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;HBV,乙型肝炎病毒;HBsAg,乙型肝炎病毒表面抗原;HBeAg,乙型肝炎病毒e抗原;NAS,非酒精性脂肪性肝病活动度评分系统;HR,风险比;aHR,校正风险比;95%CI,95%置信区间;CHB-SLD,慢性乙型肝炎合并脂肪性肝病。计数资料赋值情况如下:1)性别:女=0,男=1;2)超重/肥胖:否=0,是=1;3)高血糖:无=0,有=1;4)高血压:无=0,有=1;5)高甘油三酯血症:无=0,有=1;6)高密度脂蛋白:正常=0,降低=1;7)HBV DNA定量: $\leq 2\,000$ IU/mL=0, $> 2\,000$ IU/mL=1;8)HBsAg: $< 1\,000$ COI=0, $\geq 1\,000$ COI=1;9)HBeAg:阴性=0,阳性=1;10)脂肪变性程度:轻度=0,中重度=1;11)气球样变:无=0,有=1;12)小叶内炎症: < 2 个/20倍镜=0, ≥ 2 个/20倍镜=1;13)汇管区炎症:无或轻度=0,中重度=1;14)界面炎:无=0,有=1;15)融合坏死:无=0,有=1;16)肝纤维化分期: $\leq F2=0$, $\geq F3=1$;17)窦周纤维化:无=0,有=1;18)炎症活动度:G0 ~ 1=0,G2 ~ 4=1。

2.7 F3~4亚组人群终末期肝病发生的影响因素 对入组时已经为进展期肝纤维化(F3~4)的245例患者进行Cox回归分析,结果显示,高血糖增加此类患者终末期肝病发生风险($aHR=3.208$, $P=0.020$)(表5)。

3 讨论

HBV感染是发生肝硬化或肝癌的常见原因^[1]。SLD是由易感基因、表观遗传、酒精和生活方式等多因素作用

表5 CHB-SLD F3~4亚组人群发生终末期肝病的Cox回归分析
Table 5 Cox proportional-hazards regression for ESLD among subgroup of F3-4 patients

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	aHR(95%CI)	P值
基本特征				
年龄(岁)	1.032(0.985 ~ 1.081)	0.184		
性别 ¹⁾	0.707(0.204 ~ 2.447)	0.584		
代谢特征				
超重/肥胖 ²⁾	0.681(0.224 ~ 2.071)	0.499		
高血糖 ³⁾	4.081(1.598 ~ 10.426)	0.003	3.208(1.201 ~ 8.568)	0.020
高血压 ⁴⁾	1.537(0.444 ~ 5.325)	0.498		
高甘油三酯血症 ⁵⁾	0.851(0.306 ~ 2.366)	0.757		
高密度脂蛋白降低 ⁶⁾	1.227(0.437 ~ 3.445)	0.698		
生化指标				
Hb(g/L)	0.987(0.961 ~ 1.012)	0.302		
PLT(×10 ⁹ /L)	0.987(0.978 ~ 0.996)	0.005	0.994(0.984 ~ 1.004)	0.207
Alb(g/L)	0.865(0.783 ~ 0.955)	0.004	0.896(0.802 ~ 1.002)	0.054
ALT(U/L)	0.997(0.989 ~ 1.005)	0.500		
AST(U/L)	1.004(0.995 ~ 1.013)	0.388		
病毒学指标				
HBV DNA ⁷⁾	0.396(0.158 ~ 0.992)	0.048	0.388(0.149 ~ 1.009)	0.052
HBsAg ⁸⁾	1.721(0.395 ~ 7.491)	0.469		
HBeAg ⁹⁾	0.638(0.252 ~ 1.617)	0.899		
肝组织学特征				
脂肪变性程度 ¹⁰⁾	1.044(0.396 ~ 2.751)	0.930		
气球样变 ¹¹⁾	1.338(0.477 ~ 3.758)	0.580		
小叶内炎症 ¹²⁾	1.626(0.531 ~ 4.982)	0.395		
汇管区炎症 ¹³⁾	5.947(0.791 ~ 44.718)	0.083		
界面炎 ¹⁴⁾	1.633(0.528 ~ 5.045)	0.394		
融合坏死 ¹⁵⁾	2.811(0.364 ~ 21.657)	0.322		
窦周纤维化 ¹⁶⁾	0.727(0.097 ~ 5.470)	0.757		
炎症活动度 ¹⁷⁾	2.117(0.801 ~ 5.594)	0.130		
NAS		0.698		
0~2分	1.000			
3~4分	1.280(0.476 ~ 3.447)	0.625		
5~8分	1.758(0.472 ~ 6.546)	0.401		

注:Hb,血红蛋白;PLT,血小板;Alb,白蛋白;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;HBV,乙型肝炎病毒;HBsAg,乙型肝炎病毒表面抗原;HBeAg,乙型肝炎病毒e抗原;NAS,非酒精性脂肪性肝病活动度评分系统;HR,风险比;aHR,校正风险比;95%CI,95%置信区间;CHB-SLD,慢性乙型肝炎合并脂肪性肝病。计数资料赋值情况如下:1)性别:女=0,男=1;2)超重/肥胖:否=0,是=1;3)高血糖:否=0,是=1;4)高血压:否=0,是=1;5)高甘油三酯血症:否=0,是=1;6)高密度脂蛋白降低:否=0,是=1;7)HBV DNA定量:≤2 000 IU/mL=0,>2 000 IU/mL=1;8)HBsAg:<1 000 COI=0,≥1 000 COI=1;9)HBeAg:阴性=0,阳性=1;10)脂肪变性程度:轻度=0,中重度=1;11)气球样变:无=0,有=1;12)小叶内炎症:<2个/20倍镜=0,≥2个/20倍镜=1;13)汇管区炎症:无或轻度=0,中重度=1;14)界面炎:无=0,有=1;15)融合坏死:无=0,有=1;16)窦周纤维化:无=0,有=1;17)炎症活动度:G0~1=0,G2~4=1。

所致的高度异质性疾病,包括 MASLD、ALD 和隐源性 SLD 等^[7]。在临床实践中,CHB 伴 SLD 的患者常见,Meta 分析估算 CHB 患者中 SLD 的患病率约为 34.9%^[11],与普通人接近^[12]。我国慢性 HBV 感染者约 8 600 万例^[1],据此推算,CHB-SLD 患病人数约达 3 000 万。因此,明确

此类患者的临床管理策略具有迫切性。

糖尿病是 MASLD 重要的代谢紊乱因素,可增加肝硬化及肝癌的发生风险^[13-14]。本研究证实,糖尿病及血糖升高是 CHB-SLD 患者进展期肝纤维化发生的独立危险因素。该结论与多中心回顾性分析^[15]及健康人群前

瞻性研究结果一致^[16]。研究表明,肝硬化患者中糖尿病及血糖控制不佳可增加肝癌发生风险并降低生存时间^[17-19]。本研究中,高血糖状态与全人群终末期肝病的发生无显著关系($P=0.062$),可能与单中心设计、纳入样本量有限及阳性事件数量少有关。值得注意的是,糖尿病及血糖升高对已存在进展期肝纤维化的患者终末期肝病风险效应显著增强,推测高血糖状态可能在病毒性肝损伤的基础上进一步加重了肝细胞损伤,从而加速向肝硬化进展并促进肝癌的发生^[20]。基于此,对CHB-SLD患者,尤其是合并高血糖(糖尿病及血糖升高)及进展期肝纤维化者,应加强监控力度,缩短监测周期,以实现不良事件的早发现、早干预及早治疗。

近年来,MASLD与肝病不良预后的关系成为研究热点。有研究认为,MASLD与肝癌发生无明显相关性^[21];另有研究则认为CHB合并MASLD者具有更高的死亡风险和肝移植必要性,肝病不良事件的发生率增加^[22];还有报道认为脂肪变性是肝癌发生的保护因素^[23]。本研究发现,CHB-SLD患者中脂肪变性程度与终末期肝病发生无显著相关性($P=0.333$)。不同临床研究纳入的人群生活习惯、遗传背景及代谢特征等差异性,即人群选择偏倚可能是研究结论不一致的主要原因。有研究发现,SLD是CHB患者肝癌发生的危险因素,但在平衡代谢因素后,其与肝癌发生的关系并不确切^[24]。这凸显了在临床工作中,仔细甄别CHB-SLD高危人群的必要性。

本研究的优势在于随访时间较长,且以肝组织病理学作为评估炎症与肝纤维化的标准,同时采用PSM控制基线差异,提高了结论的可靠性。然而,本研究为单中心回顾性设计,存在不可避免的人群选择偏倚;随访期间体重、血糖及血压等代谢指标的动态变化未纳入分析,限制了结论的推广性。未来需开展多中心、大样本及前瞻性研究进一步验证。

综上所述,高血糖(糖尿病及血糖升高)可增加CHB合并SLD患者进展期肝纤维化的发生风险,进展期肝纤维化是终末期肝病发生的独立危险因素。对于罹患糖尿病及血糖升高并已有进展期肝纤维化的CHB患者,应给予更为密切的监控和管理。

伦理学声明: 本研究方案于2023年11月1日经由中国人民解放军总医院第五医学中心伦理委员会批准,批号:KY-2023-10-66-1。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 张雪莉负责酝酿和设计实验,实施研究,

采集分析数据及起草文章;蒋丽娜、刘树红负责设计论文框架,统计分析及修订论文;李梦负责采集分析数据;赵景民负责课题总体设计,经费支持,文章修改及定稿。

参考文献:

- [1] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022) [J]. Infect Dis Info, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J]. 传染病信息, 2023, 36(1): 1-17. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2023.01.01.
- [2] RINELLA ME, LAZARUS JV, RATZIU V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. J Hepatol, 2023, 79(6): 1542-1556. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
- [3] LOU TW, YANG RX, FAN JG. The global burden of fatty liver disease: The major impact of China[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2024, 13(1): 119-123. DOI: 10.21037/hbsn-23-556.
- [4] HUANG WS. The prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in Asia[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(9): 1721-1724. DOI: 10.12449/JCH250901.
黄炜燊. 亚洲地区代谢相关脂肪性肝病流行情况[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(9): 1721-1724. DOI: 10.12449/JCH250901.
- [5] VITALE A, SVEGLIATI-BARONI G, ORTOLANI A, et al. Epidemiological trends and trajectories of MAFLD-associated hepatocellular carcinoma 2002-2033: The ITA.LI.CA database[J]. Gut, 2023, 72(1): 141-152. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324915.
- [6] YANG RX, QI MH. Antiviral strategy of patients with chronic hepatitis B and concomitant metabolic-dysfunction-related fatty liver diseases [J]. J Pract Hepatol, 2023, 26(6): 773-776. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.06.002.
杨蕊旭, 齐明华. 慢性HBV感染合并代谢相关性脂肪性肝病者抗病毒治疗对策[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(6): 773-776. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2023.06.002.
- [7] 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 Pract Hepatol, 2024, 27(4): 494-510.
中华医学会肝病学会. 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.
- [8] Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association, National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease: a 2018 update[J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(5): 939-946. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.006.
中国医师协会脂肪性肝病专家委员会, 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 939-946. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.006.
- [9] ISHAK K, BAPTISTA A, BIANCHI L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis[J]. J Hepatol, 1995, 22(6): 696-699. DOI: 10.1016/0168-8278(95)80226-6.
- [10] KLEINER DE, BRUNT EM, VAN NATTA M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology, 2005, 41(6): 1313-1321. DOI: 10.1002/hep.20701.
- [11] JIANG DX, CHEN C, LIU XX, et al. Concurrence and impact of hepatic steatosis on chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(23): 1718. DOI: 10.21037/atm-21-3052.
- [12] LE MH, LE DM, BAEZ TC, et al. Global incidence of non-alcoholic

- fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1, 201, 807 persons[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 287-295. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.040.
- [13] NAKATSUKA T, TATEISHI R. Development and prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes[J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29(1): 51-64. DOI: 10.3350/cmh.2022.0095.
- [14] LIU K, LI JX, MA C, et al. The influence of diabetes mellitus and high-sensitivity C-reactive protein on the risk of digestive system malignancy: a prospective cohort study[J]. Chin J Dig Surg, 2025, 24(1): 93-102. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241022-00461.
- 刘款, 李佳兴, 马超, 等. 糖尿病和高敏C反应蛋白水平影响消化系统恶性肿瘤发生风险的前瞻性队列研究[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(1): 93-102. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241022-00461.
- [15] LI J, XU L, RUI FJ, et al. Type 2 diabetes mellitus as an independent predictor of significant fibrosis in treatment-naïve chronic hepatitis B patients with concurrent hepatic steatosis[J]. Hepatology, 2025. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001442. [Epub ahead of print]
- [16] PANG YJ, KARTSONAKI C, TURNBULL I, et al. Diabetes, plasma glucose, and incidence of fatty liver, cirrhosis, and liver cancer: A prospective study of 0.5 million people[J]. Hepatology, 2018, 68(4): 1308-1318. DOI: 10.1002/hep.30083.
- [17] PLAZ TORRES MC, JAFFE A, PERRY R, et al. Diabetes medications and risk of HCC[J]. Hepatology, 2022, 76(6): 1880-1897. DOI: 10.1002/hep.32439.
- [18] AJMERA V, CEPIN S, TESFAI K, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes[J]. J Hepatol, 2023, 78(3): 471-478. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.11.010.
- [19] HSIANG JC, GANE EJ, BAI WW, et al. Type 2 diabetes: A risk factor for liver mortality and complications in hepatitis B cirrhosis patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(3): 591-599. DOI: 10.1111/jgh.12790.
- [20] JIANG LN, ZHAO JM. Pathological mechanism of multi-organ injuries in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(9): 1729-1736. DOI: 10.12449/JCH250903.
- 蒋丽娜, 赵景民. 代谢相关脂肪性肝病多器官损伤的病理机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(9): 1729-1736. DOI: 10.12449/JCH250903.
- [21] BYRNE CD, ARMANDI A, PELLEGRINELLI V, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A condition of heterogeneous metabolic risk factors, mechanisms and comorbidities requiring holistic treatment[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2025, 22(5): 314-328. DOI: 10.1038/s41575-025-01045-z.
- [22] RUGIVARODOM M, PONGPAIBUL A, CHAINUVATI S, et al. Prognostic relevance of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis for patients with chronic hepatitis B[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(1): 76-87. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00055.
- [23] MAK LY, HUI RW, FUNG J, et al. Reduced hepatic steatosis is associated with higher risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B infection[J]. Hepatol Int, 2021, 15(4): 901-911. DOI: 10.1007/s12072-021-10218-2.
- [24] LEE YB, HA Y, CHON YE, et al. Association between hepatic steatosis and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B[J]. Clin Mol Hepatol, 2019, 25(1): 52-64. DOI: 10.3350/cmh.2018.0040.

收稿日期: 2025-08-17; 录用日期: 2025-12-22

本文编辑: 葛俊

引证本文: ZHANG XL, JIANG LN, LI M, et al. Impact of hyperglycemia on liver fibrosis and end-stage liver disease in patients with comorbidities of chronic hepatitis B and steatotic liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(4): 831-839.

张雪莉, 蒋丽娜, 李梦, 等. 高血糖对慢性乙型肝炎合并脂肪性肝病患者肝纤维化及终末期肝病的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(4): 831-839.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》关于伦理审查的要求

根据《世界医学协会赫尔辛基宣言》《涉及人的健康相关研究国际伦理准则》和我国《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《人体器官移植条例》《人类辅助生殖技术和人类精子库伦理原则》《药物临床试验伦理审查工作指导原则》等的相关规定以及国际通行的动物福利和伦理准则,本刊要求:

凡是动物实验研究,必须符合我国实验动物管理和使用相关规定,并经由动物伦理委员会审批;凡是涉及人的生物医学研究,无论是前瞻性研究、横断面研究、回顾性研究,还是在人体上或使用取自人体的标本等进行的研究,亦或是采用心理学、流行病学、社会学方法对人群进行的调查研究,都需要得到患者知情同意、通过伦理委员会审批。作者须在研究方法中列明开展伦理审查的机构委员会名称及审查文件批号。

本刊伦理内容规范书写格式如下:

本研究方案经由***医院伦理委员会(或实验动物伦理委员会)审批,批号:ABC1234,患者均签署知情同意书(或符合实验动物管理与使用准则)。