

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH241221

慢性乙型肝炎合并代谢相关脂肪性肝病的研究进展

殷 珂, 宋玉芸, 刘 峰

北京大学人民医院, 北京大学肝病研究所, 丙型肝炎和肝病免疫治疗北京市重点实验室, 非酒精性脂肪性肝病诊断北京市国际科技合作基地, 北京 100044

通信作者: 刘峰, liu1116m@sina.com (ORCID: 0000-0002-0316-4938)

摘要: 慢性乙型肝炎(CHB)和脂肪肝是我国常见的慢性肝脏疾病,随着生活方式的改变,CHB合并代谢相关脂肪性肝病的患者逐年增加,两种疾病均存在肝硬化、肝细胞癌(HCC)等不良事件发生的风险。二者共存时肝脏的病理生理学进程与单独的疾病状态可能不同,进而存在HBV的复制,HBsAg的血清学清除及抗病毒治疗受到影响,肝纤维化、HCC等不良事件风险增加的问题,故明确这些问题会对此类患者疾病的监测、治疗及预后有重要意义,本文将对这些问题的最新研究进展进行简要综述。

关键词: 乙型肝炎, 慢性; 乙型肝炎病毒; 脂肪肝

基金项目: 国家自然科学基金(82170584); 北京市自然科学基金(7242151); 其敏计划

Research advances in chronic hepatitis B with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

YIN Ke, SONG Yuyun, LIU Feng. (Peking University People's Hospital, Peking University Hepatology Institute, Beijing Key Laboratory of Hepatitis C and Immunotherapy for Liver Diseases, Beijing International Cooperation Base for Science and Technology on NAFLD Diagnosis, Beijing 100044, China)

Corresponding author: LIU Feng, liu1116m@sina.com (ORCID: 0000-0002-0316-4938)

Abstract: Chronic hepatitis B (CHB) and fatty liver disease are common chronic liver diseases in China. With the changes in lifestyle, the number of patients with CHB and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is increasing year by year. Both CHB and MASLD may lead to adverse events such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). The pathophysiological course of the liver during the coexistence of the two diseases may be different from the state of each disease alone, and consequently HBV replication may exist, affecting HBsAg seroclearance and antiviral therapy and increasing the risk of adverse events including hepatic fibrosis and HCC. It is clear that these problems will be of great significance to the monitoring, treatment, and prognosis of such patients. Therefore, this article briefly reviews the latest research advances in these problems.

Key words: Hepatitis B, Chronic; Hepatitis B Virus; Fatty Liver

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82170584); Beijing Natural Science Foundation (7242151); Qimin Plan

HBV感染是我国慢性肝病最常见的病因,也是世界范围内的重大公共卫生问题^[1]。截至2022年,全球慢性HBV感染者约2.57亿^[2],我国约有7974万例HBV感染者^[3]。随着生活方式的改变,非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病率在全球内呈上升趋势。根据Riazi等^[4]报道的全球最新的流行病学数据,NAFLD的全球总体患病率估计为32.4%。Zhou

等^[5]对8项NAFLD流行病学研究进行的荟萃分析显示,我国NAFLD的总体患病率为29.6%。近年来,慢性乙型肝炎(CHB)合并脂肪肝的患者在人群中的比例不断升高^[6]。二者共存时肝脏的病理生理学进程与单独的疾病状态可能不同,进而存在HBV的复制,HBsAg的血清学清除及抗病毒治疗受到影响,肝纤维化、肝细胞癌(HCC)等不良事件风险增加的问题。近年来,国际组织

提出将 NAFLD 更名为代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)^[7], 研究发现, MASLD 和 NAFLD 之间的差异很小。在新的 MASLD 定义下, 此前 NAFLD 相关研究的结果仍然有效, 由于不同研究使用的概念不同, 为了避免引发争议, 本文仍沿用研究本身的命名和定义。本文将重点探讨 HBV 感染与 MASLD 之间的相互作用, 以及合并 MASLD 对 CHB 患者病程进展的影响。

1 CHB 患者中 MASLD 的患病率及危险因素

CHB 患者合并 MASLD 的研究多为单中心、回顾性队列研究, 由于不同的研究队列包括不同的人群和 MASLD 的诊断方法, 如超声、瞬时弹性成像或肝活检, CHB 患者中 MASLD 的患病率存在很大差异, 但整体呈上升趋势。流行病学研究^[6]调查显示, 无论何种诊断, CHB 患者合并 NAFLD 的总患病率为 29%, 中国大陆为 25.9%, 中国台湾为 35.2%。早期来自中国大陆的两项研究^[8-9]表明, CHB 合并 NAFLD 的患病率从 2010 年前的 21.0% 上升到 2010 年后的 31.8%。李捷和施军平教授团队^[10]针对 11 个国家和地区共 58 553 例患者的 88 项研究进行荟萃分析, 发现亚洲 CHB 患者中肝脂肪变性的患病率为 36.5%, 中国为 36.1%。根据纳入研究的发表时间, 2005—2010 年的总体患病率为 36.4%, 2011—2017 年为 38.3%, 2018—2023 年为 35.8%; 从国家和地区的经济状况来看, 中等收入 (36.8%) 和高收入 (36.0%) 的国家和地区患病率相似。

CHB 患者发生肝脂肪变性的主要原因是宿主代谢因素, 包括男性、高龄、肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常、高血压和高尿酸^[6, 10-12]。除此之外, 也有研究^[13]报道亚临床甲状腺功能减退与 CHB 患者肝脂肪变性有关, 且即使甲状腺功能处在正常范围内, 促甲状腺激素水平升高也与脂肪变性的优势比增加相关。大多数关于 CHB 患者的横断面研究^[6]表明, HBeAg 和 HBV DNA 不是 CHB 患者发生肝脂肪变性的独立危险因素。

2 HBV 感染与 MASLD 的相互作用

2.1 HBV 感染对 MASLD 的影响 HBV 感染与肝脂肪变性的相互关系尚不明确。多项研究表明, HBV 感染与 MASLD 的低患病率有关。福建的一项横断面研究^[14]将 14 452 例受试者分为现症 HBV 感染组、既往 HBV 感染组和非 HBV 感染组, 发现现症 HBV 感染组 NAFLD 患病率在所有年龄组中始终最低, 多因素分析结果显示, 现症 HBV 感染者 NAFLD 的发生风险较低。Cheng 等^[15]对纳入的 33 439 例受试者的研究也发现, HBV 感染与脂肪肝的低患病率相关, 特别是年龄超过 50 岁和肥胖患者中。范

建高教授团队^[13]针对 9 项研究 (包含 21 202 例 HBV 感染者) 进行的荟萃分析显示, HBV 感染与 CHB 患者发生肝脂肪变性的风险呈负相关。而 HBV 感染是否通过影响代谢因素, 从而导致 CHB 患者中肝脂肪变性的发病率降低尚无定论。Wong 等^[16]对 1 013 例受试者的横断面研究提示, 40~59 岁 CHB 患者的脂肪肝患病率低于对照组, 在调整人口统计学和代谢因素后, HBV 感染依然是脂肪肝患病风险降低的独立影响因素, 且 CHB 患者的代谢综合征患病率也较低, 但差异主要归因于较低的甘油三酯水平。此外, 两项大规模社区研究^[17-18]也发现 HBsAg 阳性与血脂水平 (如甘油三酯和胆固醇) 呈负相关。

在临床研究中, HBV 感染与 MASLD 风险降低之间的病理生理机制仍未完全阐明。一些研究人员将这种关联归因于脂联素, 一种可以减轻肝脂肪变性的脂肪因子。有报道^[19]称血清脂联素水平在 NAFLD 患者中降低, 而在 HBV 感染者中显著升高, 且与 HBV DNA 病毒载量呈正相关。与此同时, 脂联素水平在 HBV 稳定细胞和 HBV 转染细胞中上调^[20]。因此, 可以推测脂联素上调在桥接 HBV 感染和降低 NAFLD 风险的潜在作用。然而, 也有研究表明, HBV 感染可能加剧 NAFLD 中的代谢失调。HBV 蛋白 X (HBx), 一种由 HBV DNA 编码的 17 kD 可溶性蛋白, 可参与脂质积聚相关的各种基因的表达, 包括固醇调节元件结合蛋白^[21]、过氧化物增殖物激活受体 γ (PPAR γ)^[22]、脂肪酸结合蛋白^[23]和脂肪酸转运蛋白 (FATP2)^[24-25], 从而促进细胞内脂质的积累。最新研究^[26]表明, HBx 可上调 FATP2 的表达, 激活 FATP2-长链脂酰辅酶 A 合成酶 1 和 FATP2-PPAR γ 轴, 诱导肝脏的脂质积累, 而抑制 FATP2 可减少脂质积累引起的氧化应激和炎症。因此, 这些矛盾的结果需要在大规模前瞻性队列和同时模拟 HBV 感染与 MASLD 的动物模型中得到验证。

2.2 MASLD 对 HBV DNA 复制和 HBsAg 血清学清除的影响 多个临床研究表明, 合并 MASLD 与 HBV DNA 复制的抑制和 HBsAg 血清学清除呈正相关。以色列的一项回顾性研究^[27]纳入了 524 例初治的 CHB 患者, 平均随访 6 年, 最终发现肝脂肪变性与 HBV 病毒载量呈负相关。范建高教授团队^[9]对 3 212 例 CHB 患者的研究发现, 合并肝脂肪变性的患者血清 HBeAg 阳性率、HBV DNA 水平以及肝内 HBsAg 和 HBeAg 染色阳性的比例均低于无脂肪变患者。Hui 等^[28]进行的配对病例对照研究表明, 在治疗初期的 CHB 患者中, 肝脂肪变性个体的 HBV DNA 的中位数低于对照组, 且随着脂肪变性严重程度的增加, 中位 HBV DNA 的水平逐渐减低, 可以提示肝脂肪变性对 HBV DNA 复制有潜在的负面影响。

HBsAg 血清清除率是 CHB 患者的一个重要终点, 与失代偿性肝硬化、HCC 和肝脏相关死亡的风险降低相

关。来自中国台湾的54例HBsAg血清清除患者和108例HBsAg持续存在患者的研究^[29]表明,中度和重度肝脂肪变性与自发性HBsAg血清清除显著相关,且与无肝脂肪变性患者相比,HBsAg血清清除率分别增加了3.2倍和3.9倍。但作者认为肝脂肪浸润可能干扰了HBsAg的细胞质分布,提高了HBsAg的血清清除率。同一团队对155例HBsAg携带者进行随访评估发现,合并肝脂肪变性的患者可将HBsAg血清清除提前5年^[30]。中国香港Mak等^[31]纳入了330例ALT正常且HBV DNA<2 000 IU/mL的CHB患者,结果显示,在基线有肝脂肪变性的患者中,HBsAg血清累积清除率为9.9%,而在基线无肝脂肪变的患者中为3.7%,肝脂肪变性的存在与HBsAg血清清除率机会显著增加相关。

尽管以上临床研究显示MASLD与HBV血清学标志物之间存在负相关,但也应考虑这些观察性研究中混杂因素的潜在影响,例如年龄的影响,MASLD的患病率随年龄的增长而逐渐升高,从而也会导致HBsAg的累计清除率随年龄的增长而增加^[20],因此,研究通常会采用多变量分析减少这种影响,未来应提倡更多大规模的队列研究,对是否有肝脂肪变性暴露的参与者进行严格的同质或分层抽样,以进一步验证这种关联的真实性。

同时,也有一些研究在细胞和动物模型中证实了MASLD与HBV感染呈负相关。研究^[32]发现,同时患有CHB和NAFLD的模型小鼠HBV的复制减少,其中的机制有以下几种推测:首先,饱和脂肪酸可作为Toll样受体4(TLR4)的潜在配体,通过髓样分化因子88(MyD88)激活TLR4信号通路,从而激活肥胖个体的免疫反应,此外,NASH阶段TLR的表达升高可导致肝脏先天免疫反应进一步增强,伴有适应性免疫细胞的浸润和激活增加。考虑到NAFLD和CHB具有共同的免疫途径,如TLR4-MyD88,NAFLD相关的代谢应激可能通过TLR激活被HBV抑制的固有免疫系统,从而恢复内源性干扰素和TNF- α 等抗病毒物质的产生,并激活淋巴细胞,最终加速HBsAg和HBV DNA的清除^[33],但固有免疫系统的活化可能加剧NAFLD的进展,如TLR4的激活可刺激Kupffer细胞释放炎症因子,从而促进肝纤维化的产生^[34];其次,NAFLD诱导的代谢改变可能通过抑制PPAR γ 共激活因子-1 α 的表达来抑制HBV的复制。此外,也有报道^[35]称NAFLD可能通过促进HBV感染细胞的凋亡来增加HBsAg和HBV DNA的清除。值得注意的是,虽然患者实现了HBsAg的血清学清除,但更应该关注患者是否出现长期预后较差的情况,如肝纤维化和HCC。

3 合并MASLD对CHB患者疾病进展的影响

3.1 合并MASLD对CHB患者肝纤维化的影响 纤维化

的严重程度是慢性肝病患者预后的重要决定因素。中国香港的一项研究^[36]纳入1 606例CHB患者,进行瞬时弹性成像对脂肪变进行分层,最终发现与轻中度脂肪变性患者相比,严重脂肪变性患者中有严重纤维化的比例更高。且多变量分析提示,严重脂肪变性严重纤维化相关。北美的队列研究^[37]发现,与没有脂肪变性的患者相比,非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的晚期纤维化风险高1.68倍。上海瑞金医院的数据^[38]也证实,纳入的1 031例CHB患者中,NASH是显著纤维化(S $\geq$ 2)和严重纤维化(S $\geq$ 3)发生风险增加的独立危险因素。因此,严重脂肪变性可加重CHB患者纤维化进展的风险,对于合并MASLD的CHB患者应给予积极的代谢相关因素的干预和纤维化风险的筛查。

3.2 合并MASLD对CHB患者HCC风险的影响 HBV感染是全球HCC发病的常见原因,特别是亚洲国家,MASLD在HCC发展中的作用仍存在争议。一些研究提示,MASLD增加CHB患者发生HCC的风险。中国香港Chan等^[39]研究显示,纳入的270例CHB患者中,合并脂肪肝患者107例,中位随访期为79.9个月,最终发现11例HCC患者,其中有9例活检证实合并脂肪肝,提示合并脂肪肝是一个独立的危险因素,可使HBV相关HCC发生增加7.3倍。广东的回顾性队列研究^[40]也发现,经过肝活检和腹部影像学检查纳入的1 613例患者中,483例(29.9%)被诊断为MASLD,经过5.02年的中位随访后,36例(2.2%)发生HCC,其中4.8%为MASLD患者,MASLD患者的累计HCC发生率明显高于无MASLD患者。以色列的回顾性研究^[27]也证实,肝脂肪变性全因死亡率和HCC风险增加4倍相关,无论病毒载量如何,肝脂肪变性是CHB患者发生癌变的重要预测因素。一项针对16项研究88 618例患者的荟萃分析^[41]则发现,肝活检证实的肝脂肪变性可能是慢性HBV/HCV感染者发生HCC的危险因素。随后作者根据国家、年龄、样本量、HCC发生率、随访时间、HCC监测间隔、男性比例、糖尿病、血脂异常、肝硬化、肥胖、高血压和接受抗病毒治疗分别进行了亚组分析,最终发现糖尿病、肝硬化、高血压和血脂异常的发生率以及男性比例高是组间高异质性的潜在原因。

但另有一些研究表明,合并MASLD不会增加CHB患者发生HCC的风险,甚至阻碍HCC的发生。中国台湾Lee等^[42]对336 866例受试者开展的前瞻性研究发现,MASLD显著增加了非CHB患者的肝硬化和HCC的风险,但与单纯CHB患者相比,合并MASLD对肝硬化和HCC的估计风险有所降低。来自新加坡的一项回顾性研究^[43]中,289例患者中位随访时间为111.1个月,其中185例(64.0%)存在肝脂肪变性。在随访过程中,27例患者发生HCC,其中21例发生肝脂肪变性,最终发现肝

脂肪变性不是CHB患者发生HCC的危险因素。中国香港Mak等^[44]研究纳入2403例CHB患者,中位随访时间为46.3个月,48例发生HCC,其中无脂肪变性、轻中度脂肪变性和重度脂肪变性患者的HCC累计概率分别为2.88%、1.56%和0.71%,最终发现肝脂肪变性减少与CHB患者中发生HCC的高风险显著相关。中国台湾Hsueh等^[45]针对2385例CHB男性患者开展的研究还发现,肝脂肪变性与HCC风险降低相关,且携带PNPLA3 p. I148M基因与HCC风险增加相关,因此PNPLA3 p. I148M可以帮助识别在进展为HCC过程中患有高危脂肪肝的HBV携带者。这些不同的结论可能与不同的研究设计、样本量、患者群体和MASLD诊断方法有关,因此需要更多高质量的大规模前瞻性研究来进一步确定慢性HBV感染与MASLD之间的相互关系。

MASLD在HBV感染相关纤维化、肝硬化和HCC中的作用机制尚不清楚。据报道^[35],HBV感染中NAFLD介导的炎症损伤和纤维化是主要原因。NASH中受损肝细胞释放的危险相关分子模式和炎症细胞因子可导致肝星状细胞的增殖和激活,从而加剧纤维化并导致肝硬化^[46]。NAFLD相关脂肪堆积、氧化应激和低级别的炎症反应可能在肝脏内形成促纤维化和致癌前环境,进一步加速CHB相关肝硬化和HCC的发展。此外,由HBsAg诱导的早幼粒细胞白血病蛋白缺乏介导的异常脂质代谢以及低水平的DNA甲基化均可能加速肝硬化和肝癌的发展^[35]。

3.3 合并MASLD对CHB患者抗病毒治疗的影响 合并MASLD对CHB患者抗病毒治疗的影响存在争议,一些研究表明,并发MASLD会削弱CHB的抗病毒疗效。来自杭州的一项前瞻性病例对照研究^[47]纳入了267例恩替卡韦治疗的CHB患者,在24、48和96周时对恩替卡韦的应答率分别为54.9%、63.8%和74.2%,多因素分析结果显示,肝脂肪变性是抗病毒治疗失败的独立危险因素。河北的一项研究^[48]入组了267例接受核苷类似物治疗的CHB患者,其中103例合并NAFLD,每6个月进行随访,最终发现合并NAFLD的患者HBV DNA、qHBsAg、pgRNA和肝酶水平随时间下降不显著,6、12、18、24个月的完全病毒应答率均显著低于对照组,低水平病毒血症的发生率显著高于对照组,CHB患者的首次完全病毒应答随着NAFLD的存在而延迟,并随着肝脂肪变性程度的提高进一步延长。李婕教授团队^[49]对10项研究2108例患者进行的荟萃分析提示,合并脂肪肝的CHB患者在接受抗病毒治疗12周的生物应答(BR)率显著低于单纯CHB患者,但在48周和96周时,两组BR率趋于一致;且两组完全病毒抑制率和HBeAg血清学转化率在不同时间点均无显著差异。作者推测48周和96周BR的数据分析可能受到纳入研究的患者不是临床试验高

度选择的而存在异质性的限制;另外合并脂肪肝的CHB患者的低BR率可能与脂肪肝引起的肝细胞炎症有关,进而掩盖了抗病毒治疗预期的生化指标的改善。

然而,一些研究则认为合并MASLD与CHB患者抗病毒治疗的效果无关。美国开展的一项回顾性研究^[50]招募了555例正在接受抗病毒治疗的CHB患者,其中187例合并NAFLD,经过60个月的随访后,发现两组队列中完全病毒抑制率和BR率相似,且在多变量分析中,合并NAFLD并不影响CHB患者的抗病毒疗效。另一项对125例接受恩替卡韦治疗的中国大陆CHB患者的回顾性研究^[51]也发现,合并NAFLD患者在48周和96周的病毒应答率相似,但ALT复常率低于未接受恩替卡韦治疗的患者。

值得注意的是,肝脂肪变性可能会阻碍CHB患者在抗病毒治疗期间肝纤维化的消退。尤红教授团队的一项研究^[52]表明,在接受抗病毒治疗78周的患者中,与从未出现脂肪变性的患者相比,持续脂肪变性患者的纤维化消退速率最低,且持续的脂肪变性与纤维化消退的比例较低有关,这种纤维化消退的减少与窦周区域积聚的胶原有关。中国香港Mak等^[53]研究也发现,在接受抗病毒治疗的CHB患者中,代谢综合征和肝脂肪变性与纤维化的进展相关。因此,对于CHB合并MASLD的患者,应该在抗病毒治疗的同时控制代谢因素,这样更有利于肝纤维化的逆转。

4 CHB合并MASLD的监测和管理

CHB合并MASLD正变得越来越常见,目前在缺乏前瞻性研究数据的情况下,对于CHB和MASLD共存患者的监测与管理存在一定的挑战。

对于符合抗病毒治疗指征的CHB患者需要进行积极的抗病毒治疗,但对于合并MASLD的患者,可能因为代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)的存在而影响病毒活性和转氨酶的临床评估^[50]。因此,对于合并MASLD患者,特别是MASH的患者,应单独评估起始和选择核苷类似物的ALT阈值,并尽量使用高效的核苷类似物(如替诺福韦或恩替卡韦)。对于正在接受抗病毒药物治疗的患者,监测血清ALT和HBV DNA水平,对不良反应进行及时干预对于改善合并MASLD患者的预后至关重要^[54]。

同时鉴于MASLD,尤其是MASH相关肝纤维化对健康的不利影响,对MASLD的干预也至关重要。生活方式的改变,包括饮食控制和加强锻炼,是有效治疗的核心^[55]。目前已经上市的靶向甲状腺激素受体- β (Rezdiffra)^[56]及正在开发的PPAR激动剂^[57]等药物也显示了很好的治疗前景。但肝脂肪变性的改善可能会影响

HBV 的复制,因此,在代谢校正过程中需要即时监测 HBV 病毒载量变化。另外,据报道合并糖尿病、血脂异常等代谢合并症与 CHB 患者的肝纤维化、HCC 发生和总体死亡率独立相关^[58]。因此,对代谢合并症进行及时的医疗干预也是改善合并 MASLD 的 CHB 患者的重要环节。

5 展望

尽管 CHB 患者中 MASLD 的患病率低于一般人群,但依然处于高位并呈现不断上升的趋势,目前的临床研究表明,合并 MASLD 可以抑制 HBV DNA 的复制,促进 HBsAg 的清除,但严重的脂肪变性可能加剧肝纤维化的发生,因此对于 CHB 患者应建议进行与脂肪变性相关的生活方式管理和代谢相关疾病的筛查。未来还需要更多高质量的大规模前瞻性研究来探索合并 MASLD 对 CHB 患者 HCC 风险、全因死亡率和抗病毒治疗反应的确切影响,从而为合并 MASLD 的 CHB 患者的治疗、监测和管理提供新的策略。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 殷珂、宋玉芸负责文献检索,撰写文章;刘峰负责修改和审核文章。

参考文献:

- [1] ZHANG XM, MA XQ, XU ZJ, et al. Effect of drug-resistant mutations in reverse transcriptase region of hepatitis B virus on the level of serum hepatitis B surface antigen[J/CD]. Chin J Exp Clin Infect Dis (Electronic Edition), 2023, 17(5): 324-332. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.05.006.
张小曼, 马筱秋, 许正锯, 等. 乙型肝炎病毒逆转录酶区耐药突变对血清乙型肝炎病毒表面抗原水平的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染杂志(电子版), 2023, 17(5): 324-332. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2023.05.006.
- [2] COLLABORATORS PO. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: A modelling study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(10): 879-907. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00197-8.
- [3] Infectious Disease Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association, National Clinical Research Center for Infectious Diseases. Expert consensus on whole-population management of hepatitis B virus infection (2023) [J]. Chin J Clin Infect Dis, 2024, 17(1): 1-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2024.01.001.
中国医师协会感染科医师分会, 国家感染性疾病临床医学研究中心. 乙型肝炎全人群管理专家共识(2023) [J]. 中华临床感染病杂志, 2024, 17(1): 1-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2024.01.001.
- [4] RIAZI K, AZHARI H, CHARETTE JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: A systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(9): 851-861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
- [5] ZHOU JH, ZHOU F, WANG WX, et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China[J]. Hepatology, 2020, 71(5): 1851-1864. DOI: 10.1002/hep.31150.
- [6] YANG M, WEI L. Impact of NAFLD on the outcome of patients with chronic hepatitis B in Asia[J]. Liver Int, 2022, 42(9): 1981-1990. DOI: 10.1111/liv.15252.
- [7] SONG SJ, LAI JC, WONG GL, et al. Can we use old NAFLD data under the new MASLD definition? [J]. J Hepatol, 2024, 80(2): e54-e56. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.021.
- [8] SHI JP, FAN JG, WU R, et al. Prevalence and risk factors of hepatic steatosis and its impact on liver injury in Chinese patients with chronic hepatitis B infection[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(9): 1419-1425. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05531.x.
- [9] WANG MM, WANG GS, SHEN F, et al. Hepatic steatosis is highly prevalent in hepatitis B patients and negatively associated with virological factors[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(10): 2571-2579. DOI: 10.1007/s10620-014-3180-9.
- [10] ZHOU R, YANG LP, ZHANG BB, et al. Clinical impact of hepatic steatosis on chronic hepatitis B patients in Asia: A systematic review and meta-analysis[J]. J Viral Hepat, 2023, 30(10): 793-802. DOI: 10.1111/jvh.13872.
- [11] SETO WK. Chronic hepatitis B and metabolic risk factors: A call for rigorous longitudinal studies[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(3): 282-286. DOI: 10.3748/wjg.v25.i3.282.
- [12] YILMAZ B, KOKLU S, BUYUKBAYRAM H, et al. Chronic hepatitis B associated with hepatic steatosis, insulin resistance, necroinflammation and fibrosis[J]. Afr Health Sci, 2015, 15(3): 714-718. DOI: 10.4314/ahs.v15i3.3.
- [13] SHI YW, YANG RX, FAN JG. Chronic hepatitis B infection with concomitant hepatic steatosis: Current evidence and opinion[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27(26): 3971-3983. DOI: 10.3748/wjg.v27.i26.3971.
- [14] HUANG JF, JING ML, WANG CY, et al. The impact of hepatitis B virus infection status on the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based study[J]. J Med Virol, 2020, 92(8): 1191-1197. DOI: 10.1002/jmv.25621.
- [15] CHENG YL, WANG YJ, KAO WY, et al. Inverse association between hepatitis B virus infection and fatty liver disease: A large-scale study in populations seeking for check-up[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72049. DOI: 10.1371/journal.pone.0072049.
- [16] WONG VW, WONG GL, CHU WC, et al. Hepatitis B virus infection and fatty liver in the general population[J]. J Hepatol, 2012, 56(3): 533-540. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.013.
- [17] CHEN JY, WANG JH, LIN CY, et al. Lower prevalence of hypercholesterolemia and hyperglyceridemia found in subjects with seropositivity for both hepatitis B and C strains independently[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(11): 1763-1768. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06300.x.
- [18] HUANG CY, LU CW, LIU YL, et al. Relationship between chronic hepatitis B and metabolic syndrome: A structural equation modeling approach[J]. Obesity, 2016, 24(2): 483-489. DOI: 10.1002/oby.21333.
- [19] ADOLPH TE, GRANDER C, GRABHERR F, et al. Adipokines and non-alcoholic fatty liver disease: Multiple interactions[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8): 1649. DOI: 10.3390/ijms18081649.
- [20] 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.
- [21] KIM K, KIM KH, KIM HH, et al. Hepatitis B virus X protein induces lipogenic transcription factor SREBP1 and fatty acid synthase through the activation of nuclear receptor LXRalpha[J]. Biochem J, 2008, 416(2): 219-230. DOI: 10.1042/BJ20081336.
- [22] LI J, LIANG X, JIANG J, et al. PBMC transcriptomics identifies immune-metabolism disorder during the development of HBV-ACLF [J]. Gut, 2022, 71(1): 163-175. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323395.
- [23] WU YL, PENG XE, ZHU YB, et al. Hepatitis B virus X protein induces hepatic steatosis by enhancing the expression of liver fatty acid binding protein[J]. J Virol, 2016, 90(4): 1729-1740. DOI: 10.1128/JVI.02604-15.
- [24] QIU PS, WANG HZ, ZHANG MN, et al. FATP2-targeted therapies-A role beyond fatty liver disease[J]. Pharmacol Res, 2020, 161: 105228. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105228.
- [25] PEREZ VM, GABELL J, BEHRENS M, et al. Deletion of fatty acid transport protein 2 (FATP2) in the mouse liver changes the metabolic landscape by increasing the expression of PPAR α -regulated genes[J]. J Biol Chem, 2020, 295(17): 5737-5750. DOI: 10.1074/jbc.RA120.012730.
- [26] LU Y, YANG XY, KUANG Q, et al. HBx induced upregulation of FATP2 promotes the development of hepatic lipid accumulation[J]. Exp Cell Res, 2023, 430(1): 113721. DOI: 10.1016/j.yexcr.2023.113721.
- [27] PELEG N, ISSACHAR A, SNEH ARBIB O, et al. Liver steatosis is a

- strong predictor of mortality and cancer in chronic hepatitis B regardless of viral load[J]. JHEP Rep, 2019, 1(1): 9-16. DOI: 10.1016/j.jhepr.2019.02.002.
- [28] HUI RWH, SETO WK, CHEUNG KS, et al. Inverse relationship between hepatic steatosis and hepatitis B viremia: Results of a large case-control study[J]. J Viral Hepat, 2018, 25(1): 97-104. DOI: 10.1111/jvh.12766.
- [29] CHU CM, LIN DY, LIAW YF. Does increased body mass index with hepatic steatosis contribute to seroclearance of hepatitis B virus (HBV) surface antigen in chronic HBV infection? [J]. Int J Obes (Lond), 2007, 31(5): 871-875. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803479.
- [30] CHU CM, LIN DY, LIAW YF. Clinical and virological characteristics post HBsAg seroclearance in hepatitis B virus carriers with hepatic steatosis versus those without[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(1): 275-281. DOI: 10.1007/s10620-012-2343-9.
- [31] 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.
- [32] SCHUSTER S, CABRERA D, ARRESE M, et al. Triggering and resolution of inflammation in NASH[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(6): 349-364. DOI: 10.1038/s41575-018-0009-6.
- [33] 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.
- [34] KHANMOHAMMADI S, KUCHAY MS. Toll-like receptors and metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease[J]. Pharmacol Res, 2022, 185: 106507. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106507.
- [35] TONG X, SONG Y, YIN SX, et al. Clinical impact and mechanisms of hepatitis B virus infection concurrent with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Chin Med J, 2022, 135(14): 1653-1663. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002310.
- [36] SETO WK, HUI RWH, MAK LY, et al. Association between hepatic steatosis, measured by controlled attenuation parameter, and fibrosis burden in chronic hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(4): 575-583. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.09.044.
- [37] KHALILI M, KLEINER DE, KING WC, et al. Hepatic steatosis and steatohepatitis in a large North American cohort of adults with chronic hepatitis B[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(8): 1686-1697. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001257.
- [38] HUANG Y, GAN QY, LAI RT, et al. Application of fatty liver inhibition of progression algorithm and steatosis, activity, and fibrosis score to assess the impact of non-alcoholic fatty liver on untreated chronic hepatitis B patients[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 733348. DOI: 10.3389/fcimb.2021.733348.
- [39] CHAN AW, WONG GL, CHAN HY, et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(3): 667-676. DOI: 10.1111/jgh.13536.
- [40] LIN M, GAO BW, PENG MN, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: A retrospective cohort study[J]. Front Physiol, 2024, 15: 1347459. DOI: 10.3389/fphys.2024.1347459.
- [41] HAN CL, TIAN BW, YANG CC, et al. The association of fatty liver and risk of hepatocellular carcinoma in HBV or HCV infected individuals: A systematic review and meta-analysis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 17(2): 189-198. DOI: 10.1080/17474124.2023.2166930.
- [42] LEE MH, CHEN YT, HUANG YH, et al. Chronic viral hepatitis B and C outweigh MASLD in the associated risk of cirrhosis and HCC[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2024, 22(6): 1275-1285. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.01.045.
- [43] LIM CT, GOH GBB, LI HH, et al. Presence of hepatic steatosis does not increase the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B over long follow-up[J]. Microbiol Insights, 2020, 13: 1178636120918878. DOI: 10.1177/1178636120918878.
- [44] 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.
- [45] HSUEH RC, WU WJ, LIN CL, et al. Impact of PNPLA3 p.I148M and hepatic steatosis on long-term outcomes for hepatocellular carcinoma and HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2022, 9: 301-313. DOI: 10.2147/JHC.S355540.
- [46] STREBA LA, VERE CC, ROGOVEANU I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: An open question[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(14): 4103-4110. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4103.
- [47] JIN X, CHEN YP, YANG YD, et al. Association between hepatic steatosis and entecavir treatment failure in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e34198. DOI: 10.1371/journal.pone.0034198.
- [48] ZHANG SY, ZHANG XX, JIN HM, et al. Adverse effect of nonalcoholic fatty liver disease on the therapeutic response in patients with chronic hepatitis B[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(1): 67-75. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00066.
- [49] RUI FJ, GARCIA E, HU XY, et al. Antiviral therapy response in patients with chronic hepatitis B and fatty liver: A systematic review and meta-analysis[J]. J Viral Hepat, 2024, 31(7): 372-382. DOI: 10.1111/jvh.13942.
- [50] LI J, LE AK, CHAUNG KT, et al. Fatty liver is not independently associated with the rates of complete response to oral antiviral therapy in chronic hepatitis B patients[J]. Liver Int, 2020, 40(5): 1052-1061. DOI: 10.1111/liv.14415.
- [51] ZHU LY, WANG YG, WEI LQ, et al. The effects of the insulin resistance index on the virologic response to entecavir in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 2739-2744. DOI: 10.2147/DDDT.S114761.
- [52] ZHANG MY, CHEN SY, WU XN, et al. Persistent steatosis correlates with decreased fibrosis regression during anti-HBV treatment in patients with chronic HBV infection[J]. J Med Virol, 2023, 95(10): e29156. DOI: 10.1002/jmv.29156.
- [53] MAK LY, SETO WK, HUI RW, et al. Fibrosis evolution in chronic hepatitis B e antigen-negative patients across a 10-year interval[J]. J Viral Hepat, 2019, 26(7): 818-827. DOI: 10.1111/jvh.13095.
- [54] GENG N, NI WJ, RUI FJ, et al. Chronic hepatitis B virus infection and metabolic associated fatty liver disease: The known and unknown aspects[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(3): 441-445. DOI: 10.12449/JCH240301.
- 耿楠, 倪文婧, 芮法娟, 等. 慢性HBV感染与代谢相关脂肪性肝病: 已知与未知[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(3): 441-445. DOI: 10.12449/JCH240301.
- [55] YOUNOSSI ZM, COREY KE, LIM JK. AGA clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: Expert review[J]. Gastroenterology, 2021, 160(3): 912-918. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.051.
- [56] Resmetirom (Rezdiffra) for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis[J]. Med Lett Drugs Ther, 2024, 66(1701): 65-66. DOI: 10.58347/tml.2024.1701a.
- [57] FRANCQUE SM, BEDOSSA P, RATZIU V, et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH[J]. N Engl J Med, 2021, 385(17): 1547-1558. DOI: 10.1056/NEJMoa2036205.
- [58] KIM JT, PARK MS, NAM TS, et al. Multiple cerebral arterial stenosis associated with hepatitis B virus infection[J]. J Clin Neurol, 2011, 7(1): 40-42. DOI: 10.3988/jcn.2011.7.1.40.

收稿日期: 2024-03-28; 录用日期: 2024-05-28

本文编辑: 林姣

引证本文: YIN K, SONG YY, LIU F. Research advances in chronic hepatitis B with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(12): 2499-2504.

殷柯, 宋玉芸, 刘峰. 慢性乙型肝炎合并代谢相关脂肪性肝病的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(12): 2499-2504.