

血清超敏 C-反应蛋白与非酒精性脂肪肝的性别差异

陈媛飞, 黄瑾莹, 孔翠裕, 陈燕娴, 叶森盛, 梁婉玲 (广东省佛山市南海区第二人民医院体检中心 528251)

【摘要】 目的 探究男性与女性血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)和非酒精性脂肪肝(NAFLD)之间的联系。**方法** 选择佛山市南海区第二人民医院 2010~2012 年进行健康体检的对象共 2 000 例,男女各 1 000 例,对其进行调查分析。对两组研究对象进行各项检查,对比其代谢综合征以及 NAFLD 的患病率,归纳二者之间的差异。**结果** 在本研究中男性患 NAFLD 概率相对于女性要高,差异有统计学意义($P<0.05$);男性血压水平、降糖以及降压治疗等相对于女性要高出许多,差异有统计学意义($P<0.05$);随着 hs-CRP 水平的升高,所有研究对象 NAFLD 患病率均呈现出升高的趋势,二者之间差异有统计学意义($P<0.05$);对本研究对象进行多元 Logistic 分析结果显示,在对年龄以及体质量有所控制之后,男性的 hs-CRP 和 NAFLD 患病之间无相关性($P>0.05$);对女性的体质量指数、年龄以及代谢综合征进行控制之后,其 hs-CRP 和 NAFLD 之间依然存在联系($P<0.05$)。**结论** 性别不同其血清 hs-CRP 和 NAFLD 之间的相关性也存在差异,可以将 hs-CRP 纳入到女性 NAFLD 患者的筛检指标中,具有重要的临床意义。

【关键词】 超敏 C-反应蛋白; 非酒精性脂肪肝; 性别差异

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.14.048 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)14-1995-02

在临床上非酒精性脂肪肝(NAFLD)是一种较为常见的疾病,NAFLD 主要包括了单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎以及相关的肝硬化等。根据相关研究结果显示,美国人群中出现 NAFLD 的概率大约为 30.0%,韩国出现 NAFLD 概率为 26.0%,日本为 29.0%^[1]。NAFLD 对于人们的生活质量以及身体健康都造成了严重的影响,临床上治疗 NAFLD 的关键在于及时发现并采取有效的措施,可避免肝硬化的发生。一旦延误治疗时机则有可能导致严重的后果。超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)是一种急性时相反应蛋白,如果人体受到急性微生物感染,hs-CRP 会出现明显增高,而动脉粥样硬化所引发的慢性炎症也会使 hs-CRP 出现一定程度升高。国外学者对此进行研究,结果显示年龄、性别、体质量指数、代谢综合征、吸烟等都是导致 NAFLD 的高危因素,除此之外 hs-CRP 也存在独立的相关性^[2-3]。大多数研究都是将男、女性同时纳入作为研究对象,对于不同性别所导致的差异却没有太多的研究报道,使临床上对男、女之间 NAFLD 在筛查上无明显针对性。为了更深入探究 hs-CRP 和 NAFLD 的性别差异,本文对本院体检对象进行回顾性分析,现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2010~2012 年进行健康体检的对象共 2 000 例,男女各 1 000 例;年龄 21~86 岁,平均(53.4±14.4)岁。

1.2 排除标准 本次研究排除标准如下:(1)慢性乙型以及丙型肝炎(乙型肝炎病毒表面抗原以及丙型肝炎病毒抗体检查结果呈阳性);(2)肾脏疾病(血清肌酐检查结果超过 133 μmol/L);(3)饮酒习惯(男性每周饮酒量超过 140 g,女性每周饮酒量超过 70 g);(4)有充血性心力衰竭以及孕妇。

1.3 纳入标准 患者均符合以下临床诊断标准:(1)无饮酒史或者饮酒含乙醇量每周不超过 40 g;(2)血清丙氨酸氨基转移酶出现异常升高,伴有三酰甘油(TG)增高;(3)肝脏影像学显示符合弥漫性脂肪肝诊断标准。

1.4 方法

1.4.1 临床基本资料调查 由本院接受专业培训的专业人员对本次接受研究的体检对象进行基本资料调查。通过咨询的方式了解受检人员降糖还有降压药物服用状况。了解受检人员的腰围(WC)、体质量和身高,并计算体质量指数(BMI);对受检者血压的测量方法如下:休息 15 min 之后保持坐姿,对其右上臂肱动脉收缩压(SBP)还有舒张压(DBP)进行测量,连续测量 3 次并取其平均值;接受葡萄糖耐量试验(OGTT)之前 8 h 之内不得进食任何食物,同时对患者进行空腹血糖(FPG)还有糖负荷后 2 h 血糖(2 hPG)的指数进行检测并记录。

1.4.2 实验室检查 以回顾性的方法对所有对象临床资料进行分析。对其进行实验室检查:抽取空腹、糖负荷后 2 h 的肘静脉血,抽取之后 2 h 之内完成检测。选用日本日立公司生产的 7600-20 型全自动生化分析仪对患者 TG、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、hs-CRP 等进行检测,使用其配套的相关试剂^[4-6]。

1.4.3 B 超影像检查 本次研究仪器为 Aloka SSD-1400 型 B 超影像仪,对研究对象进行腹部 B 超诊断 NAFLD。

1.4.4 代谢综合征诊断标准 代谢综合征诊断则根据美国国家胆固醇教育计划成人治疗方案当中关于中国人相关修订标准,具体如下:(1)腹部肥胖,男性腰围超过 90 cm,女性腰围超过 90 cm;(2)高 TG 血症, TG>1.7 mmol/L;(3)HDL-C 下降,男性低于 1.03 mmol/L,女性低于 1.29 mmol/L;(4)高血压,血压超过 130/85 mm Hg;(5)高血糖, FPG>5.6 mmol/L。

1.4.5 分组方法 在本研究中对患者的 hs-CRP 数值进行分组,男性分组数值标准如下:0.1~0.7 mg/L 组, >0.7~1.2 mg/L 组, >1.2~2.3 mg/L 组, >2.3~9.1 mg/L 组;女性分组数值标准如下:0.1~0.6 mg/L 组, >0.6~1.2 mg/L 组, >1.2~2.2 mg/L 组, >2.2~9.4 mg/L 组。

1.5 统计学方法 本研究所有患者的临床资料均采用 SPSS15.0 统计学软件分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资

料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。多变量 Logistic 回归分析则对于混杂因素还有变量之间的紧密程度进行分析,检验标准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 男、女性 NAFLD 患病率与临床变化 本研究中所有 NAFLD 患病率为 25.9%,其中男性 277 例,患病率为 27.7%,女性 241 例,患病率为 24.1%,二者患病率对比差异具有统计学意义($P<0.05$);男性 hs-CRP 水平为 1.28 mg/L,女性 hs-CRP 水平为 1.19 mg/L,二者对比差异有统计学意义($P<0.05$);男性除了 TC 以及 HDL-C 低于女性外,其余各项指标

均明显高于女性,二者对比差异具有统计学意义($P<0.05$)。随着 hs-CRP 水平的升高,所有研究对象的 NAFLD 患病率均呈现升高的趋势,二者间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 男、女性出现 NAFLD 相关危险因素 对本研究对象进行多元 Logistic 分析,建立 3 个模型,模型 1 仅控制年龄,模型 2 控制年龄和 BMI,模型 3 控制年龄、BMI 以及代谢综合征。结果显示在排除年龄和 BMI 的影响之后,男性的 hs-CRP 和 NAFLD 患病之间无相关性;对女性的 BMI、代谢综合征及年龄等影响因素进行排除,其 hs-CRP 和 NAFLD 之间依然存在联系,见表 1、2。

表 1 男性各项目不同 hs-CRP 水平出现 NAFLD 的危险性

控制项目	hs-CRP(mg/L)				<i>P</i>
	0.1~0.7	>0.7~1.2	>1.2~2.3	>2.3~9.1	
年龄	1.0	1.7(1.2~2.4)	2.1(1.5~2.9)	2.3(1.6~3.2)	<0.01
年龄+BIM	1.0	1.4(0.9~2.0)	1.4(0.9~2.0)	1.4(1.0~2.1)	0.25
年龄+BIM+MS	1.0	1.4(0.9~2.0)	1.4(0.9~2.0)	1.4(1.0~2.0)	0.37

注:MS 为代谢综合征。

表 2 女性各项目不同 hs-CRP 水平出现 NAFLD 的危险性

控制项目	hs-CRP(mg/L)				<i>P</i>
	0.1~0.6	>0.6~1.2	>1.2~2.2	>2.2~9.4	
年龄	1.0	1.2(0.5~2.7)	3.5(1.7~7.2)	6.3(3.1~13.0)	<0.01
年龄+BIM	1.0	1.1(0.6~2.8)	2.0(0.9~4.5)	3.1(1.4~6.8)	0.01
年龄+BIM+MS	1.0	1.0(0.4~2.5)	1.8(0.8~4.1)	2.8(1.2~6.1)	0.03

注:MS 为代谢综合征。

3 讨 论

随着人们生活水平不断上升,肥胖已成为当前需要面对的一个严峻问题,另外肥胖所引发的相关代谢综合征呈现出全球化的趋势,因此无论是欧美国家或者是我国,NAFLD 的威胁均极为严重。NAFLD 是指除了乙醇还有其他明确的损伤因素外,导致人体肝细胞内的脂肪出现严重沉淀,并因此引起的临床病理综合征,其与胰岛素抵抗还有遗传易感性之间存在密切相关性,属于获得性代谢应激性肝损伤。NAFLD 主要根据其发生因素分为继发性和原发性两种类型,其中原发性 NAFLD 疾病和胰岛素抵抗还有遗传易感性这二者有联系,而继发性 NAFLD 则是因为某些特殊的原因所导致。人们生活越来越好,营养过剩的问题已经是我国一个严重的通病,因营养过剩的问题导致人们体质量难以得到良好控制,肥胖、糖尿病以及高脂血症等都可能引发 NAFLD;而营养不良、减肥手术之后体质量短时间剧烈下降等是属于继发性 NAFLD 的范畴之内。在临床上 NAFLD 主要包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪肝还有相关的肝硬化。生活水平越高,饮食结构越是紊乱的地区,出现 NAFLD 的比例也会越大。NAFLD 能够让人体直接出现失代偿期肝硬化还有移植肝复发等,还能够对其他慢性肝病在进展方面有所影响。值得注意的是 NAFLD 在 2 型糖尿病还有动脉粥样硬化发病过程中也有一定的作用。我国当前进入了飞速发展的阶段,人们在生活追求方面越来越高,而肥胖问题也逐渐成为威胁我国人民健康的一项重要因素,由此引发的 NAFLD 值得临床工作者重视。而男、女之间

生活习惯还有生理结构均存在很大差异,这样对于 NAFLD 的发病特征是否产生影响,也是临床工作者需要了解的内容。

当前认为 NAFLD 发病机制来自于 2 次打击,第 1 次打击是因为肝细胞里面过量堆积的脂肪引发胰岛素抵抗,第 2 次打击则是氧化应激还有细胞异常分子导致出现肝细胞损伤、纤维化以及炎症。胰岛素抵抗现象在 2 型糖尿病、肥胖还有高脂血症中属于一种共同存在的基本病理生理异常情况,同时也是代谢综合征发病的基础。NAFLD 和代谢综合征之间存在紧密联系,且代谢综合征已经被确认是导致 NAFLD 的高危因子,而 hs-CRP 和胰岛素抵抗之间也有明显的关联^[5-7]。有相关研究结果显示,肥胖患者的肝组织还有脂肪组织中 hs-CRP、mRNA 均呈现极高的数值,而此类患者自身的代谢综合征、2 型糖尿病还有 NAFLD 之间均不存在过于显著的关联性。而肥胖、代谢综合征还有肝脂肪变性等因素和血清 hs-CRP 水平存在有独立的关联性^[8]。

本研究中 NAFLD 患病率为 25.9%,与上述各国的报道数据相近。有研究结果显示,随着血清 hs-CRP 水平的逐渐提高,男性出现 NAFLD 的概率也呈现升高趋势。对其临床资料进行多元 Logistic 分析显示,男性 NAFLD 患者中,肥胖是其中的主要诱发因素,血清 hs-CRP 升高和肥胖之间存在一定联系;女性 NAFLD 患病率会随血清 hs-CRP 升高而升高。但对其临床资料进行多元 Logistic 分析显示,女性 NAFLD 会导致 hs-CRP 升高。具体机制还需要更进一步的研究。

筛查的目的在于让高危人群能够尽早采(下转第 1998 页)

素,使患者血药浓度与联合用药物血峰浓度间隔 1 h,临床效果较为理想,由此提出了“时间差攻击疗法”。多项放射性标记试验表明,磷霉素给药 1 h 后,联合用氟氧头孢,被¹⁴C 标记的氟氧头孢可迅速进入铜绿假单胞菌体内,此时杀菌作用最强。磷霉素化学结构简单且具有特异性,不易被细菌转化为菌体内的有用物质,其相对分子质量小,渗透性强,因而细菌改变膜通透性对其影响不大。此外,其在体内不降解,细菌灭活酶对其作用甚微。磷霉素可干扰细菌细胞壁合成,破坏细菌细胞壁完整性,使用磷霉素后,细菌细胞壁变薄,通透性增大,因而有利于后续使用药物进入菌体内,通过不同作用机制杀灭细菌,促进机体免疫功抑制炎症因子合成,从而加速细菌的消除。

本组研究中以 54 例多药耐药铜绿假单胞菌感染患者作为研究对象,观察组患者予磷霉素与头孢哌酮/舒巴坦进行时间差攻击治疗,在磷霉素静脉推注结束 1 h 后静脉滴注头孢哌酮/舒巴坦,使两种药物血药峰浓度间隔 1 h,对照组予磷霉素与头孢哌酮/舒巴坦同时联合用药,磷霉素静脉推注结束即刻静脉滴注头孢哌酮/舒巴坦,结果显示,两组患者痰培养转阴率与药物不良反应均无明显差异,但观察组有效率(92.6%)明显高于对照组有效率(74.1%),此结果与贺艰和田萍^[8]研究结论具有一致性,由此说明时间差攻击疗法与同时联合疗法相比更具优势。

综上所述,时间差攻击疗法治疗多重耐药铜绿假单胞菌引起感染疗效显著优于同时联合疗法,具有非常积极的临床应用价值。

参考文献

[1] 汪复. 抗菌药物合理应用的几个问题[J]. 中国抗感染化

疗杂志,2011,5(1):1-3.

[2] 连家建,唐青云. 磷霉素钠与其他抗菌药联用的协同作用及其临床应用[J]. 国外医学抗生素分册,2011,24(1):44-45.

[3] 王静,李端,徐德忠. 多重耐药铜绿假单胞菌院内感染的危险因素及药物敏感分析[J]. 中国现代医学杂志,2010,19(1):125-128.

[4] Bou G, Santillana E, Sheri A, et al. Design, synthesis, and crystal structures of 6-alkylidene-2'-substituted penicillanic acid sulfones as potent inhibitors of acinetobacter baumannii OXA-24 carbapenemase[J]. J Am Chem Soc, 2010, 132(38):13320-13331.

[5] 王豫平,王慕云,廖致红. 多药耐药铜绿假单胞菌感染相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2011,16(9):1059-1060.

[6] 钱远宇. 多重耐药铜绿假单胞菌感染的临床治疗[J]. 临床药物治疗杂志,2010,8(3):25-28.

[7] Drago L, De Vecchi E, Nicola L, et al. In vitro selection of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp by levofloxacin and ciprofloxacin alone and in combination with beta-lactams and amikacin[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 56(2):353-359.

[8] 贺艰,田萍. 时间差攻击疗法治疗下呼吸道多药耐药性铜绿假单胞菌感染[J]. 中国医药导报,2009,6(26):139.

(收稿日期:2014-01-05 修回日期:2014-04-10)

(上接第 1996 页)

取有效的预防措施,以免进一步发展最终变成 NAFLD。在筛查之后发现患者具有相关高危因素者应该告诫其合理构建自身的饮食习惯,饮食要遵守低盐低脂、高维生素以及适量蛋白质摄入等原则,不要摄入太多的热量食物。调整生活习惯,预防 NAFLD 对其造成伤害^[9]。

综上所述,性别不同其血清 hs-CRP 和 NAFLD 之间的相关性也存在差异,因为女性的 hs-CRP 和 NAFLD 的关联性是独立的^[10]。因此,NAFLD 患者的筛检指标可以将 hs-CRP 纳入其中,具有重要的临床意义。

参考文献

[1] Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(1):27-38.

[2] 陈安利. 成人非酒精性脂肪肝患病率及代谢综合征的现状调查与相关分析[J]. 护理实践与研究, 2010, 14(13): 254-255.

[3] 梁国威,徐旭. 我国成人血清 ALP 与非酒精性脂肪肝和代谢综合征的相关性[J]. 临床检验杂志, 2011, 17(1): 144-145.

[4] 丘红梅,谢德辉. 非酒精性脂肪肝与代谢综合征的关系[J]. 现代医药卫生, 2010, 18(24):166-167.

[5] 张轶伟,杨静. 成人代谢综合征和非酒精性脂肪肝病的关系[J]. 山西医科大学学报, 2009, 24(4):22-23.

[6] 王凌,陆昀. 非酒精性脂肪肝的患病率及与代谢综合征关系的研究[J]. 中国疗养医学, 2010, 26(5):198-199.

[7] 秦晓楠. 代谢综合征与非酒精性脂肪肝关系的研究[J]. 基层医学论坛, 2009, 32(34):115-116.

[8] 程晔,张舵舵. 非酒精性脂肪肝病与代谢综合征相关性[J]. 中国老年学杂志, 2011, 14(24):135-136.

[9] Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome[J]. Arterioscler Thrombosis, 2011, 19(21):192-193.

[10] Anty R, Bekri S, Luciani N. The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, type 2 diabetes, and NASH[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 32(8):1524-1525.

(收稿日期:2014-01-13 修回日期:2014-03-10)