

• 论 著 •

## HCV 感染合并慢性肾病患者血脂水平检测及相关分析

杨晓燕, 张平安<sup>△</sup>, 牛志立

(武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060)

**摘要:**目的 分析探讨 HCV 感染合并慢性肾病患者血清血脂水平与肾功能之间的关系。方法 采集 116 例 HCV 感染合并慢性肾病患者、130 例健康人和 241 例 HCV 感染者血清, 测定其肝、肾功能和血脂指标, 并对结果进行统计学分析。结果 HCV 感染合并慢性肾病患者肌酐和  $\beta_2$ -MG 高于 HCV 感染者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。HCV 感染合并慢性肾病患者 TG 与  $\beta_2$ -MG 和尿酸成正相关, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。HCV 感染合并慢性肾病患者 TG 和 HDL-C 与肾功能关系密切, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 HCV 感染合并慢性肾病患者 TG 和 HDL-C 与肾功能有一定联系。

**关键词:**丙型肝炎病毒; 慢性肾病; 血脂

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2016.18.014 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)18-2590-03

## Lipids level detection and their correlation analysis in patients with HCV infection complicating chronic kidney disease

YANG Xiaoyan, ZHANG Pingan<sup>△</sup>, NIU Zhili

(Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the serum lipid levels and their relation with renal function in the patients with hepatitis C virus (HCV) infection complicating chronic kidney disease. **Methods** Serum was collected from 116 cases of HCV infection complicating chronic kidney disease, 130 healthy people and 241 cases of HCV infection and the biochemical indicators of the liver and kidney function and blood lipids were detected. Then the detection results were statistically analyzed. **Results** The levels of creatinine and  $\beta_2$ -MG in the patients with HCV infection complicating chronic kidney disease were higher than those in the HCV infection, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was a positive correlation between the TG level and the levels of  $\beta_2$ -MG and uric acid in the patients with HCV infection complicating chronic kidney disease, the differences was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of TG and HDL-C had a close relation with the kidney function in the patients with HCV infection complicating chronic kidney disease, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** There is a certain correlation between the levels of TG and HDL-C with the renal function in the patients with HCV infection complicating chronic kidney disease.

**Key words:** hepatitis C virus; chronic kidney disease; blood lipid

丙型肝炎病毒(HCV)是单股正链 RNA 病毒,是丙型肝炎的主要病原体,其主要宿主是人和黑猩猩<sup>[1]</sup>。大多数感染都发展为慢性,病变从肝脏脂肪变性发展肝硬化甚至肝癌。目前治疗的标准方案是聚乙二醇化干扰素(PEG-IFN)联合利巴韦林(RBV)。但此方案对 HCV1b 亚型的疗效欠佳,持续病毒学应答率(SVR)仅约为 50%<sup>[2]</sup>。HCV 感染亦可造成肾脏损伤,导致慢性肾病(CKD)。CKD 随着病程的延长及病情的发展可分为五期,即 CKD1~5。当 CKD 到达 CKD5 期时,就进入了终末期肾病(ESRD)阶段,这是各种原发或继发肾病所致慢性肾衰竭的最终阶段,导致心血管疾病发病率增高且病死率高于普通人群<sup>[3]</sup>。目前研究发现,HCV 影响宿主体内脂质代谢与胆固醇平衡,与多种脂蛋白异常有关<sup>[4]</sup>,而肾病患者的血脂水平同样存在紊乱,但是目前关于血脂在 HCV 感染合并肾病患者中的研究比较少。本文以 HCV 感染合并 CKD 患者为研究对象,分析 HCV 感染血脂水平异常与肾功能之间的关系,为临床诊断和预防 HCV 感染合并 CKD 的进展提供有价值的线索。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 5 月至 2016 年 1 月在武汉大学人民医院肾病内科和感染科住院的 HCV 感染合并 CKD 的患者 116 例,其中男 61 例、女 55 例,年龄 20~84 岁,平均(56±13)岁。对照组分为健康人群和 HCV 感染者,其中健康人群

130 例,男 55 例、女 75 例,年龄 14~87 岁,平均(56±15)岁;HCV 感染者 241 例,男 118 例、女 123 例,年龄 20~88 岁,平均年(53±18)岁。HCV 感染和 CKD 诊断分别符合《丙型肝炎防治指南(2015 年更新版)》<sup>[5]</sup>和《KDIGO 指南》<sup>[6]</sup>。

**1.2 仪器与试剂** 肝功能、肾功能和血脂指标的检测均采用西门子公司生产的 ADVIA2400 全自动生化分析仪和配套的试剂。

**1.3 方法** 采集研究对象清晨静脉血 4 mL 于含促凝剂的黄头管中,3 800 r/min 离心 5 min,收集血清以备检测。肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)采用酶促动力学法检测。血脂指标总胆固醇(TCH)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平采用酶法检测。肾功能指标尿素氮(Urea)、肌酐(Cr)和尿酸(UA)采用酶法检测, $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)采用免疫比浊法检测。以上项目均进行室内质控,其中 ALT、AST、TCH、TG、HDL-C、LDL-C、Urea、Cr 质控品批号为 14460; $\beta_2$ -MG 质控品批号为 407AT。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计量资料并且呈正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间均数比较采用  $t$  检验,多组均数间比较采用方差分析,相关性分析采用 Pearson 相关分析方法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HCV 感染合并 CKD 患者、HCV 感染者和健康人群肝功能和血脂的比较 ALT 和 AST 在 HCV 感染合并 CKD 患者、HCV 感染者和健康人群组间比较,差异具有统计学意义( $F_{ALT}=29.70, F_{AST}=18.23; P<0.05$ )。同时, TCH、TG、HDL-C 和 LDL-C 在 HCV 感染合并 CKD 患者、HCV 感染者和健康人群组间比较,差异亦具有统计学意义( $F_{TCH}=7.71, F_{TG}=13.81, F_{HDL-C}=4.26, F_{LDL-C}=9.59; P<0.05$ ),见表 1。

表 1 HCV 感染合并 CKD 患者、HCV 感染者和健康人群肝肾功能和血脂间比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | ALT(U/L)    | AST(U/L)    | TCH(mmol/L) | TG(mmol/L) | HDL-C(mmol/L) | LDL-C(mmol/L) |
|-----|-------------|-------------|-------------|------------|---------------|---------------|
| 组 1 | 25.53±19.81 | 29.81±26.05 | 4.02±1.67   | 1.63±1.01  | 0.99±0.46     | 2.15±1.05     |
| 组 2 | 37.82±29.47 | 39.36±33.17 | 3.70±0.87   | 1.26±1.06  | 1.15±0.92     | 2.08±0.74     |
| 组 3 | 17.82±7.24  | 21.02±4.47  | 4.20±0.43   | 1.00±0.28  | 1.24±0.16     | 2.24±0.73     |
| F   | 29.70       | 18.23       | 7.71        | 13.81      | 4.26          | 9.59          |
| P   | 0.001       | 0.001       | 0.001       | 0.001      | 0.015         | 0.001         |

注:组 1 表示 HCV 感染合并 CKD 患者;组 2 表示 HCV 感染者;组 3 表示健康人群。

表 2 HCV 感染合并 CKD 患者、HCV 感染者肾功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别              | Urea(mmol/L) | Cr( $\mu$ mol/L) | $\beta_2$ -MG(mg/L) | UA( $\mu$ mol/L) |
|-----------------|--------------|------------------|---------------------|------------------|
| HCV 感染合并 CKD 患者 | 16.45±12.29  | 479.87±443.00    | 10.57±7.81          | 415.61±190.42    |
| HCV 感染者         | 10.05±35.39  | 176.04±78.46     | 3.23±2.1            | 339.63±166.00    |
| t               | 1.76         | 9.89             | 9.39                | 3.20             |
| P               | 0.94         | 0.001            | 0.001               | 0.10             |

表 3 TG 与肾功能指标的相关性分析

| 指标 | UREA  | Cr    | $\beta_2$ -MG | UA    |
|----|-------|-------|---------------|-------|
| r  | 0.063 | 0.51  | 0.3           | 0.187 |
| P  | 0.376 | 0.478 | 0.001         | 0.016 |

表 4 HDL 与肾功能指标的相关性分析

| 指标 | Urea  | Cr     | $\beta_2$ -MG | UA    |
|----|-------|--------|---------------|-------|
| r  | 0.104 | -0.189 | -0.013        | 0.127 |
| P  | 0.187 | 0.625  | 0.871         | 0.107 |

2.4 血脂在 HCV 感染合并 CKD 患者和 HCV 感染者间的二分类 Logistic 回归分析 以是否患 HCV 感染合并 CKD 为因变量,进行二分类 Logistic 多元回归模型分析,确定  $\alpha=0.05, \beta=0.10$  统计学标准,结果筛选出 TG( $\beta=0.350, P<0.05$ )和 HDL( $\beta=-0.555, P<0.05$ )为患 HCV 感染合并 CKD 的独立影响因素,见表 5。

表 5 血脂在 HCV 感染合并 CKD 患者和 HCV 感染者间的二分类 Logistic 回归分析

| 因素  | 回归系数   | 标准误 SE | P     | Wald 值 | Exp( $\beta$ ) |
|-----|--------|--------|-------|--------|----------------|
| TG  | 0.350  | 0.160  | 0.029 | 4.790  | 1.419          |
| HDL | -0.555 | 0.229  | 0.015 | 5.902  | 0.574          |
| 常量  | -1.088 | 0.553  | 0.049 | 3.867  | 0.337          |

3 讨 论

HCV 感染与脂质代谢密切相关,研究表明,脂质代谢深入

2.2 HCV 感染合并 CKD 患者、HCV 感染者肾功能比较 Cr 和  $\beta_2$ -MG 在 HCV 感染合并 CKD 患者、HCV 感染者组间比较,差异有统计学意义( $t_{Cr}=9.89, t_{\beta_2-MG}=9.39, P<0.05$ ),见表 2。  
2.3 血脂与肾功能指标的相关性分析 TG 与肾功能指标  $\beta_2$ -MG、UA 呈正相关( $P<0.05$ ),与 Urea、Cr 无相关性( $P>0.05$ ),见表 3。HDL 与肾功能指标 Urea、Cr、 $\beta_2$ -MG、UA 无相关性( $P>0.05$ ),见表 4。

参与 HCV 感染周期的分子机制,HCV 利用脂质相关因素入侵细胞<sup>[7]</sup>,且 HCV RNA 的复制主要是在细胞内的“膜网结构”上完成,在与膜结合的复制复合体内复制,该复合体含有多 种病毒蛋白和细胞蛋白,而脂类物质可能在其中起形成和维持作用,故富含鞘磷脂和胆固醇的脂滴有利于 HCV 的复制和病毒颗粒的装配<sup>[8-10]</sup>。有研究发现 HCV 核心蛋白招募病毒非结构蛋白和 HCV 复制复合物到脂滴上,有利于感染性病毒颗粒的装配。其次,极低密度脂蛋白(VLDL)在肝细胞内对 TG 的胞外转移起着重要作用。HCV 核心蛋白通过减少微粒体三酰甘油转运蛋白(MTP)活性和 VLDL 颗粒大小而影响 VLDL 的分泌,进而引起血脂改变<sup>[11]</sup>。HCV 的核心蛋白可影响脂类吸收,使游离脂肪酸合成增加,细胞内脂质滞留。在临床中早已发现 HCV 感染患者的肝脏组织活检可发现细胞质脂滴中性脂质增加<sup>[8]</sup>。在本实验中,HCV 感染者的血脂指标 TCH、TG 水平均高于健康人,而 HDL-C 水平低于健康人。

CKD 患者体内存在血脂紊乱的现象,主要是由于肾功能障碍和清除率降低导致的。血脂异常也可直接或间接促进肾损伤<sup>[12]</sup>。一方面血脂异常使脂质在肾小球内沉积,可能引起系膜细胞增殖、细胞外基质聚积、内皮细胞功能紊乱及上皮细胞损伤,沉积在肾脏的脂质通过过氧化反应损伤肾小管上皮细胞,直接或间接参与肾小管间质的慢性进行性病变<sup>[13-15]</sup>;另一方面通过损害肾脏的微血管,促进肾小球硬化的发生和发展。通常血脂异常包括高 TG 血症,HDL-C<sup>[16]</sup>。TG 水平的升高是由于载脂蛋白 C-Ⅲ的浓度增加以及脂蛋白脂肪酶的活性降低。HDL 通常被认为是“好”胆固醇,起抗炎,抗氧化作用并参与机体的胆固醇逆向转运过程<sup>[17]</sup>。

本研究主要以 HCV 感染合并 CKD 患者为研究对象,以期发现其血清血脂水平与肾功能之间的关系。HCV 感染合并

CKD 患者、HCV 感染者和健康人群三组中, HCV 感染者 ALT、AST 均最高。HCV 感染合并 CKD 患者 TCH、TG、LDL-C 高于另外两组, 而 HDL-C 低于另外两组。此结果与相关报道一致。表明在 HCV 感染合并 CKD 患者中, 存在高 TG、高 TCH、高 LDL-C、低 HDL-C 的血脂异常, 而这类血脂异常均是心血管疾病的独立危险因素, 可导致 CKD 患者死于心血管疾病的风险增加。HCV 感染合并 CKD 患者与 HCV 感染者组相比, Cr、 $\beta_2$ -MG、UA 都高于后者, 表明 HCV 感染合并 CKD 患者的肾功能比未合并 CKD 的 HCV 感染者肾功能差。通过相关性分析, 发现 TG 与  $\beta_2$ -MG 和尿酸成正相关。与其他血脂指标比较, TG、HDL-C 与肾功能指标的相关性最强。通过血脂在 HCV 感染合并 CKD 患者和 HCV 感染者间的二分类 Logistic 回归分析发现, TG 是 HCV 感染合并 CKD 发生的危险因素, HDL-C 是 HCV 感染合并 CKD 发生的保护因素。

综上所述, HCV 感染合并 CKD 患者其肾功能与 TG 水平呈正相关, 与 HDL-C 水平呈负相关。针对此类患者血脂异常的特征, 在诊疗过程中应检测, 并对其进行适时干预以控制病情发展。

参考文献

[1] Coppola N, De Pascalis S, Onorato L, et al. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in healthcare workers [J]. World J Hepatol, 2016, 8(5): 273-281.

[2] Carvalho-Filho RJ, Feldner AC, Silva AE, et al. Management of hepatitis C in patients with chronic kidney disease [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(2): 408-422.

[3] Ali A, Macphee I, Kaski JC, et al. Cardiac and vascular changes with kidney transplantation [J]. Indian J Nephrol, 2016, 26(1): 1-9.

[4] Grassi G, Di Caprio G, Fimia GM, et al. Hepatitis C virus relies on lipoproteins for its Life cycle [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(6): 1953-1965.

[5] 中华医学会肝病学分会. 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015 年更新版) [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2015, 9(5): 590-607.

[6] Eckardt K, Kasiske BL. Kidney disease: improving global

outcomes [J]. Nat Rev Nephrol, 2009, 5(11): 650-657.

[7] Chang ML. Metabolic alterations and hepatitis C: From bench to bedside [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(4): 1461-1476.

[8] Carr RM, Ahima RS. Pathophysiology of lipid droplet proteins in liver diseases [J]. Exp Cell Res, 2016, 340(2): 187-192.

[9] Del Campo JA, Romero-Gómez M. Modulation of host lipid metabolism by hepatitis C virus: Role of new therapies [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(38): 10776-10782.

[10] Aizawa Y, Seki N, Nagano T, et al. Chronic hepatitis C virus infection and lipoprotein metabolism [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(36): 10299-10313.

[11] Ahn CH, Choi SH. New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins [J]. Diabetes Metab J, 2015, 39(2): 87-94.

[12] Mount P, Davies M, Choy SW, et al. Obesity-Related chronic kidney Disease-The role of lipid metabolism [J]. Metabolites, 2015, 5(4): 720-732.

[13] Salata D, Dolegowska B. Bioactive lipids in kidney physiology and pathophysiology [J]. Postepy Hig Med Dosw, 2014, 68: 73-83.

[14] Lee HS. Mechanisms and Consequences of hypertriglyceridemia and cellular lipid accumulation in chronic kidney disease and metabolic syndrome [J]. Histol Histopathol, 2011, 26(12): 1599-1610.

[15] Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease [J]. Blood Purif, 2011, 31(1/3): 189-196.

[16] Hung CC, Tsai JC, Kuo HT, et al. Dyslipoproteinemia and impairment of renal function in diabetic kidney disease: an analysis of animal studies, observational studies, and clinical trials [J]. Rev Diabet Stud, 2013, 10(2/3): 110-120.

[17] Pandya V, Rao A, Chaudhary K. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies [J]. World J Nephrol, 2015, 4(1): 83-91.

(收稿日期: 2016-03-20 修回日期: 2016-06-13)

(上接第 2589 页)

[2] 叶夏云, 侯红斌, 赵阳. 糖尿病肾病患者血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 变化的临床意义 [J]. 西北国防医学杂志, 2015, 36(2): 90-92.

[3] 刘新民. 实用内分泌学 [M]. 3 版. 北京: 人民军医出版社, 2004: 1239.

[4] 石同才, 郭海龙, 韩红霞. 肾性蛋白尿的实验室诊断与鉴别诊断 [J]. 实用医技杂志, 2012, 19(8): 843-844.

[5] 龚艳晖, 严跃红, 刘海燕. 尿微量清蛋白对糖尿病肾病早期诊断的临床价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(19): 2796-2797.

[6] 吴宇芳, 关晓东. 肾脏病患者尿蛋白电泳测定及其病理活检对比分析 [J]. 现代预防医学, 2007, 34(4): 873-874.

[7] 沈建江, 罗君, 郭长青. 尿蛋白电泳在肾脏疾病诊断中的临床应用 [J]. 中国医药指南, 2012, 9(25): 408-409.

[8] 王媚娟, 杨章元, 明亮, 等. 血清胱抑素 C 在糖尿病肾病患者早期诊断中的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(17): 2464-2465.

[9] 徐勇, 彭启松. 糖尿病肾病早期生化诊断研究 [J]. 检验医学与临床, 2013, 20(24): 3316-3317.

(收稿日期: 2016-03-22 修回日期: 2016-05-21)