

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.22.022
文章编号: 1005-8982 (2018) 22-0113-04

糖尿病对乙肝肝硬化患者生存状况的影响

王佳勇, 张维斌, 于天月, 王安, 梁宇

(齐齐哈尔医学院附属第三医院 感染科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

摘要: **目的** 探讨糖尿病对乙肝肝硬化患者生存状况的影响。**方法** 选取 2010 年 3 月-2011 年 5 月齐齐哈尔医学院附属第三医院收治的乙肝肝硬化患者 137 例, 依据糖尿病合并情况分为糖尿病组和非糖尿病组, 比较两组患者的生存率和并发症发生率, 并对患者的临床资料进行多因素 Cox 比例风险模型分析。**结果** 糖尿病组 1 年生存率 88.64% (39 例), 非糖尿病组 97.85% (91 例), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 糖尿病组低于非糖尿病组; 糖尿病组 3 年生存率 61.36% (27 例), 非糖尿病组 80.65% (75 例), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 糖尿病组低于非糖尿病组; 糖尿病组 5 年生存率 20.45% (9 例), 非糖尿病组 40.86% (38 例), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 糖尿病组低于非糖尿病组。即糖尿病组患者的 1、3 和 5 年生存率均低于非糖尿病组。糖尿病组并发症的总发病率为 45.45%, 非糖尿病组并发症的总发病率为 25.81%, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 糖尿病组患者的不良并发症总发生率高于非糖尿病组。两组患者饮酒、糖尿病病程、Child-Pugh C 级、HBV DNA ≥ 3 lg 拷贝/ml 的 RR 值的比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 糖尿病是影响乙肝肝硬化患者生存状况的危险因素, 合并糖尿病的乙肝肝硬化患者的远期生存率较低, 不良并发症发生风险较高。

关键词: 糖尿病; 乙肝肝硬化; 生存状况; 并发症

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Effect of diabetes mellitus on survival of patients with hepatitis B cirrhosis

Jia-yong Wang, Wei-bin Zhang, Tian-yue Yu, An Wang, Yu Liang

(Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar, Heilongjiang 161000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of diabetes mellitus on the survival of the patients with hepatitis B cirrhosis. **Methods** In this study 137 patients with HBV-related liver cirrhosis treated in the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College from March 2010 to May 2011 were divided into diabetic group and non-diabetic group according to the diabetes mellitus. The survival rate and complication rate of the two groups were compared, and the clinical data were analyzed by multivariate COX proportional hazards model analysis. **Results** The 1-year survival rate (97.85%) in the non-diabetic group was much higher than that in the diabetic group (88.64%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The 3-year survival rate in the non-diabetic group was significantly higher than that in the diabetic group (80.65% vs. 61.36%, $P < 0.05$). The 5-year survival rate in the non-diabetic group was significantly higher than that in diabetic group (40.86% vs. 20.45%, $P < 0.05$). The 1-year, 3-year and 5-year survival rates in the diabetic group were lower than those in the non-diabetic group. The total incidence of complications in the diabetic group was 45.45%, the total incidence of complications in the non-diabetic group was 25.81%, the difference was statistically significant by χ^2 test ($P < 0.05$). The RR values of alcohol drinking,

diabetes course, Child-Pugh grade C, HBV DNA ≥ 3 lg copy/ml were significantly different between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Diabetes mellitus is a risk factor for the survival of the patients with hepatitis B cirrhosis. The long-term survival rate of the patients with hepatitis B cirrhosis complicated with diabetes is low and the risk of adverse complications is high.

Keywords: diabetes; hepatitis b cirrhosis; survival status; complication

乙型肝炎肝硬化主要由慢性乙型病毒性肝炎发展而来,患者肝细胞坏死,由假小叶形成,肝脏开始出现变形、变硬的病理改变,并最终发展为肝硬化^[1-2]。早期肝硬化并无明显的临床症状,患者肝功能还处于代偿阶段,随着疾病的不断发展,患者逐渐出现肝功能障碍、门脉高压等症状,此时肝脏已处于失代偿期,可能出现继发性肝性脑病、脾功能亢进等疾病^[3-4]。近年来,合并糖尿病的乙型肝炎肝硬化患者人数越来越多,且此类患者的预后普遍不佳。有学者认为,糖尿病能够影响乙型肝炎硬化的发生和发展,可能会对患者的预后产生不利影响。本研究对近年来齐齐哈尔医学院附属第三医院收治的乙型肝炎肝硬化患者进行长达 5 年的随访,旨在明确糖尿病对乙型肝炎肝硬化患者生存状况的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 3 月-2011 年 5 月本院收治的乙型肝炎肝硬化患者 137 例,依据糖尿病合并情况分为糖尿病组和非糖尿病组。糖尿病组 44 例,其中,男性 35 例,女性 9 例;年龄 31 ~ 74 岁,平均(48.2 ± 10.3)岁。非糖尿病组 93 例,其中,男性 76 例,女性 17 例;年龄 33 ~ 72 岁,平均(49.1 ± 9.7)岁。两组患者的性别、年龄等一般资料的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.1.1 纳入标准 ①符合乙型肝炎肝硬化诊断标准;②所有患者均签署知情同意书;③经本院伦理委员会知情同意。

1.1.2 排除标准 ①非乙肝病毒感染;②严重的代谢性疾病;③合并其他恶性肿瘤;④临床资料不完整者;⑤随访资料不完整。

1.2 方法

随访自出院之日始,自出院后 5 年或死亡之日止,观察并记录两组患者的生存状况和并发症发生情况,并对患者的临床资料进行多因素 Cox 比例风险模型分析, b 为回归系数, S_b 为标准误, CI 为可信区间,因变量为生存率和生存时间,自变量为饮酒、糖尿病病程、

Child-Pugh C 级及 HBV DNA ≥ 3 lg 拷贝 /ml。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,影响因素的分析用多因素 Cox 比例风险模型。

2 结果

2.1 两组患者 1、3 和 5 年生存率的比较

非糖尿病组与糖尿病组 1 年生存率的比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),非糖尿病组高于糖尿病组;非糖尿病组与糖尿病组 3 年生存率的比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),非糖尿病组高于糖尿病组;非糖尿病组与糖尿病组 5 年生存率的比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),非糖尿病组高于糖尿病组。即糖尿病患者 1、3 和 5 年的生存率均低于非糖尿病组。见表 1。

表 1 两组患者 1、3 和 5 年生存率的比较 例(%)

组别	1 年	3 年	5 年
糖尿病组 ($n=44$)	39 (88.64)	27 (61.36)	9 (20.45)
非糖尿病组 ($n=93$)	91 (97.85)	75 (80.65)	38 (40.86)
χ^2 值	5.302	4.982	4.876
P 值	0.023	0.027	0.032

2.2 两组患者不良并发症的比较

糖尿病组腹膜炎和肝性脑病的发生率与非糖尿病组患者比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),糖尿病组均高于非糖尿病患者。即糖尿病组患者的不良并发症总发生率高于非糖尿病组。见表 2。

2.3 影响乙型肝炎肝硬化患者生存状况的多因素 Cox 回归分析

饮酒、糖尿病病程、Child-Pugh C 级、HBV DNA ≥ 3 lg 拷贝 /ml 是影响乙型肝炎肝硬化患者生存率和生存时间的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者的不良并发症比较 例 (%)

组别	胃出血	腹膜炎	肝性脑病	肝肾综合征	总发生率
糖尿病组 (n=44)	1 (2.27)	5 (11.36)	11 (25)	3 (6.82)	20 (45.45)
非糖尿病组 (n=93)	1 (1.08)	4 (4.30)	14 (15.05)	5 (5.38)	24 (25.81)
χ^2 值	1.839	4.487	4.876	3.158	4.492
P 值	0.073	0.038	0.032	0.057	0.035

表 3 多因素 Cox 回归分析

因素	b	S _e	Wald χ^2	P 值	RR	95%CI	
						下限	上限
饮酒	0.699	0.289	5.856	0.016	2.011	1.142	3.541
糖尿病病程	0.699	0.308	5.166	0.023	2.012	1.101	3.677
Child-Pugh C 级	0.786	0.273	8.263	0.004	2.194	1.284	3.749
HBV DNA ≥ 3 lg 拷贝 /ml	0.83	0.355	5.457	0.019	2.294	1.143	4.604

3 讨论

乙型肝炎肝硬化是一种消化内科疾病,其主要发病机制为进行性纤维化^[5-6]。肝脏是葡萄糖代谢的重要场所,当肝脏功能受损时,机体糖代谢功能就会受到影响,从而导致糖代谢紊乱,并引发糖尿病的发生。糖尿病作为乙型肝炎肝硬化的常见并发症,在很大程度上增加了疾病的治疗难度。有学者认为,糖尿病不仅仅是肝硬化的并发症,还是肝硬化患者发生原发性肝癌的危险因素,对病情发生和发展具有一定的作用。因此,积极控制血糖是降低肝癌发病率、提高患者生存率的有效措施。岑光力等^[7]在研究中提到,肝硬化患者极易出现糖代谢异常问题,且合并糖尿病的肝硬化患者病情可能会进一步恶化。杨玲玲等^[8]对乙型肝炎肝硬化患者的临床资料进行全面分析,发现 2 型糖尿病是影响肝细胞癌发生的独立危险因素,能够增加并发症和心血管疾病的发生率,影响患者预后。上述研究报道提示糖尿病与乙型肝炎肝硬化关联密切,可能与患者预后存在一定相关关系。本研究数据显示,糖尿病组患者的 1、3 和 5 年生存率分别为 88.64%、61.36% 和 20.45%,均低于非糖尿病组 97.85%、80.65% 和 40.86%,提示合并糖尿病的乙型肝炎肝硬化患者的生存状况较其他患者更差。本研究认为,合并糖尿病的乙型肝炎肝硬化患者长期处于高血糖状态,在一定程度上加速肝脏失代偿的发生,为癌细胞提供合适的生存空间。为了进一步明确糖尿病对乙型肝炎肝硬化患者生存状况的影响,对糖尿病患者和非糖尿病患者的并发症发生情

况和其他临床资料进行全面分析,结果如下。

本研究结果显示,与非糖尿病组患者比较,糖尿病组患者更易出现腹膜炎、肝性脑病等不良并发症,总发生率高达 45.45%,高于非糖尿病组 25.81%。可见糖尿病对乙型肝炎肝硬化患者生存状况的影响不仅表现为生存率的降低,还同时出现并发症发生率升高的问题。肝硬化患者合并糖尿病意味着肝功能出现进一步的恶化,一方面,肝硬化能够增加胰岛素受体缺陷和肝功能缺陷程度,另一方面,糖尿病的发生能够增加患者的感染风险和并发症的发生风险^[9-10]。此外,糖尿病患者存在不同程度的营养不良,可能是导致胃出血、肝性脑病等不良并发症发生的主要原因之一。进一步研究发现除了饮酒、Child-Pugh C 级、HBV DNA ≥ 3 lg 拷贝 /ml 等因素外,合并糖尿病也是影响乙型肝炎肝硬化患者生存状况的危险因素。糖尿病影响乙型肝炎肝硬化患者生存状况的主要作用机制包括:①糖尿病患者体内多存在炎症反应,高血糖状态能够诱导炎性介质的合成和分泌,增加肝脏氧化应激反应,更易诱导肝脏充血和门静脉高压,促使肝硬化病情发展;②胰岛素抵抗引起的糖尿病能够刺激瘦素产生,增加游离脂肪酸的数量,从而加重肝脏功能损害,直接促进肝硬化的发展;③胰岛素能够与相应受体结合,活化丝裂原活化激酶,诱导胰岛素受体底物磷酸化,加速肝癌细胞增殖;④糖尿病的发生在一定程度上增加 p53 抑癌基因的突变率,而 p53 抑癌基因的突变能够增加肝细胞癌化的风险;⑤刺激胰岛素样生长因子 1

的合成和分泌,促进癌细胞增殖,减少癌细胞的凋亡,从而加速肝癌发生等^[11-12]。

综上所述,糖尿病是影响乙肝肝硬化患者生存状况的独立危险因素,合并糖尿病的乙肝肝硬化患者的远期生存率较低,不良并发症发生风险较高。与单纯的乙肝肝硬化相比,合并糖尿病的乙肝肝硬化患者的治疗难度更高,患者预后也普遍不佳,临床上应高度重视血糖的控制,尽可能降低糖尿病对肝硬化的影响。

参 考 文 献:

- [1] LIU C C, WANG Y H, CHUANG E Y, et al. Identification of a liver cirrhosis signature in plasma for predicting hepatocellular carcinoma risk in a population-based cohort of hepatitis B carriers[J]. *Molecular Carcinogenesis*, 2014, 53(1): 58-66.
- [2] 包英, 杨元素, 罗丹, 等. 止血与凝血指标在乙肝与肝硬化及肝脏衰竭患者中的改变规律研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(8): 56-59.
- [3] YU X, GUO R, MING D, et al. Ratios of regulatory T cells/T-helper 17 cells and transforming growth factor- β 1/interleukin-17 to be associated with the development of hepatitis B virus-associated liver cirrhosis[J]. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2014, 29(5): 1065-1072.
- [4] 王栋, 汤琴, 朱银芳, 等. 乙肝肝硬化病毒基因型与细胞毒性 T 淋巴细胞表面程序性死亡受体 -1 表达的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(19): 59-63.
- [5] 朱倩, 乔国梁, 晏建军, 等. 乙肝肝硬化相关早期肝癌切除术后 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2014, 20(4): 258-264.
- [6] 刘晓彦, 马丽娜, 雒夏, 等. 肝硬度联合血清超敏 C 反应蛋白检测在诊断乙肝肝硬化并发原发性肝癌中的价值 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(2): 119-122.
- [7] 岑光力, 岑柏春. 糖脂代谢异常对肝硬化患者疾病进展的影响 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2015, 29(2): 142-144.
- [8] 杨玲玲, 何金秋, 张雪珍, 等. 乙型肝炎肝硬化合并 2 型糖尿病预后分析 [J]. *中华传染病杂志*, 2016, 34(1): 10-14.
- [9] 赵丽芹, 余利娜. 循证护理对老年乙肝肝硬化合并 2 型糖尿病患者的疗效分析 [J]. *国际护理学杂志*, 2014, 33(5): 1032-1034.
- [10] 祝小林, 区健民. 老年肝硬化合并糖尿病患者的临床特点和转归 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, (18): 5264-5265.
- [11] 王婧, 张一兵, 唐惠子, 等. HO-1 对肝硬化导致的糖代谢紊乱的影响及机制初探 [J]. *四川大学学报 (医学版)*, 2016, 47(6): 949-951.
- [12] 郭耿龙, 陈瑞烈, 吴令杰, 等. 乙型肝炎肝硬化胰岛 β 细胞功能与肝功能等因素分析 [J]. *中国基层医药*, 2015, 22(2): 244-247.

(张西倩 编辑)