

慢性乙型病毒性肝炎合并疾病横断面分析

殷瑞¹, 马国伟², 岳雯溪¹, 顾海霞¹, 周莹¹, 陈洁^{2*}

¹大理大学药学院, 云南 大理

²昆明市第三人民医院临床药学科, 云南 昆明

收稿日期: 2024年6月13日; 录用日期: 2024年7月19日; 发布日期: 2024年7月30日

摘要

目的: 通过对昆明市第三人民医院的慢性乙型病毒性肝炎患者合并疾病情况, 了解常见合并疾病, 对于相关疾病进行早发现, 早干预。方法: 统计我院2022年9月~2023年8月期间诊断为“乙型肝炎病毒感染”或“乙型病毒性肝炎”, 同时合并其他疾病的患者, 根据分类整理分析得出相关结论。结果: 本次研究共纳入1200例患者, 其中男性806例(67.2%), 女性394例(32.8%), CHB患者年龄段多集中在31~60岁(72.25%)。一共合并了417种疾病, 最常见的合并疾病系统分类前五为消化系统疾病(160.83%), 内分泌、营养、代谢性疾病(107.92%), 血液系统疾病(64.08%), 症状、体征和异常化验结果(62.83%), 循环系统疾病(37.42%)。具体合并疾病前五为白细胞减少(22.33%), 肝纤维化(19.58%), 脾大(17.83%), 高氨血症(17.17%), 甲状腺结节(15.67%)。结论: 慢性乙型病毒性肝炎合并疾病种类繁多, 其中消化系统疾病和内分泌、代谢性疾病占比过高, 应在治疗慢性乙型病毒性肝炎期间严格复查相关指标, 警惕合并疾病, 降低合并用药导致的毒副作用, 进行早期预防, 早发现, 早干预, 提高患者生活质量。

关键词

慢性乙型病毒性肝炎, 合并疾病, 甲状腺疾病, 白细胞减少

Cross-Sectional Analysis of Chronic Hepatitis B Complicated with Diseases

Rui Yin¹, Guowei Ma², Wenxi Yue¹, Haixia Gu¹, Ying Zhou¹, Jie Chen^{2*}

¹College of Pharmacy, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Clinical Pharmacology, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan

Received: Jun. 13th, 2024; accepted: Jul. 19th, 2024; published: Jul. 30th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 殷瑞, 马国伟, 岳雯溪, 顾海霞, 周莹, 陈洁. 慢性乙型病毒性肝炎合并疾病横断面分析[J]. 生物医学, 2024, 14(3): 435-441. DOI: 10.12677/hjbm.2024.143048

Abstract

Objective: To understand the common diseases associated with hepatitis B in the Third People's Hospital of Kunming, and to detect and intervene the related diseases early. **Methods:** The patients diagnosed with "hepatitis B virus infection" or "hepatitis B virus infection" combined with other diseases in our hospital during September 2022 to August 2023 were counted, and relevant conclusions were drawn according to classification and analysis. **Results:** A total of 1200 patients were included in this study, including 806 males (67.2%) and 394 females (32.8%). CHB patients were mostly aged 31~60 years old (72.25%). A total of 417 diseases were combined, and the top five most common diseases were digestive system diseases (160.83%), endocrine, nutritional and metabolic diseases (107.92%), blood system diseases (64.08%), symptoms, signs and abnormal laboratory results (62.83%), and circulatory system diseases (37.42%). The top five diseases were leukopenia (22.33%), liver fibrosis (19.58%), splenomegaly (17.83%), hyperammonemia (17.17%) and thyroid nodules (15.67%). **Conclusion:** There are many kinds of diseases associated with hepatitis B, among which digestive system diseases and endocrine and metabolic diseases account for a high proportion. During the treatment of hepatitis B, we should strictly review the relevant indicators, be alert to the combined diseases, reduce the toxic and side effects caused by combined drugs, carry out early prevention, early detection, early intervention, and improve the quality of life of patients.

Keywords

Hepatitis B, Complicated Diseases, Thyroid Diseases, Leukopenia

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性乙型病毒性肝炎(Chronic hepatitis B, CHB)是全球关注的公共卫生问题之一,但在不同国家或地区 CHB 的流行程度存在一定差异。世界卫生组织公布的统计数据显示,全世界有超过 20 亿的人口感染过乙型肝炎病毒[1]。目前治疗 CHB 的药物主要包括聚乙二醇干扰素 α (interferon alfa, Peg-IFN- α)和核苷(酸)类似物(nucleos(t)ide analogues, NAs) [2]。上述药物可以有效抑制病毒复制,但无法直接灭活 HBV 共价闭合环状 DNA(cccDNA),因此多数 CHB 患者需要终生治疗[3] [4]。由于 CHB 的疾病特点,合并其他疾病十分常见,但目前暂无系统性进行合并疾病的种类研究,本研究就 1200 例患者合并疾病进行整理分析。

2. 资料与方法

2.1. 病例来源

按纳排标准纳入 2022 年 9 月至 2023 年 8 月期间就诊于昆明市第三人民医院确诊为 HBV 感染并合并其他疾病的患者。

2.2. 方法

收集患者基本资料(年龄、性别、BMI)、抗病毒治疗方案、合并疾病等。通过数据整理、文献查阅后

分析常见合并疾病高危因素。所有纳入病例均符合《乙型肝炎防治指南(2022年版)》[2], 排除标准: 单纯乙型病毒性肝炎。

根据国际疾病与相关健康问题统计分类第十版(The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, ICD-10) [5]进行疾病分类。

3. 结果

3.1. 一般资料

本次研究共纳入 1200 例患者, 其中男性 806 例(67.2%), 女性 394 例(32.8%), CHB 患者年龄段多集中在 31~60 岁(72.25%), 52.08% CHB 患者身体质量指数(Body Mass Index, BMI)处于正常值范围内, 38.25% CHB 患者 BMI 偏重。28.17% CHB 患者有饮酒史, 详情见表 1。

Table 1. General information of patients (n = 1200)

表 1. 患者的一般情况(n = 1200)

| | 基线特征 | 频数 (%) |
|-----|-----------|--------------|
| 年龄 | 0~15 | 20 (1.67%) |
| | 16~30 | 152 (12.67%) |
| | 31~45 | 335 (27.92%) |
| | 46~60 | 532 (44.33%) |
| | 61~75 | 149 (12.42%) |
| | ≥76 | 12 (1.00%) |
| | 性别 | 男 |
| 女 | | 394 (32.83%) |
| BMI | <18.5 | 116 (9.67%) |
| | 18.5~23.9 | 625 (52.08%) |
| | ≥24 | 459 (38.25%) |
| 饮酒史 | 0 | 862 (71.83%) |
| | 1~10 | 228 (19.00%) |
| | 11~20 | 58 (4.83%) |
| | 21~30 | 42 (3.50%) |
| | >30 | 10 (0.83%) |

3.2. 合并疾病情况

纳入数据有 1200 例, 一共合并了 417 种疾病, 因部分患者合并疾病不止一种, 故合并病例数大于患者总数。疾病按 ICD-10 进行分类后, 得到 CHB 患者最常见的合并疾病前五为消化系统疾病(160.83%), 内分泌、营养、代谢性疾病(107.92%), 血液系统疾病(64.08%), 症状、体征和异常化验结果(62.83%), 循环系统疾病(37.42%), 详情见表 2。合并率大于 10%的疾病如表 3 所示, CHB 患者最常见的合并疾病前五为白细胞减少(22.33%), 肝纤维化(19.58%), 脾大(17.83%), 高氨血症(17.17%), 甲状腺结节(15.67%)。

Table 2. Combined diseases are classified by system.**表 2.** 合并疾病按系统分类

| ICD-10 编号 | | 频数(%) |
|-----------|---------------|----------------|
| K00-K93 | 消化系统疾病 | 1930 (160.83%) |
| | 肝脏疾病 | 1061 (88.42%) |
| | 食管、胃和十二指肠疾病 | 369 (30.75%) |
| | 胆囊、胆道和胰腺疾病 | 279 (23.25%) |
| | 腹膜疾病 | 98 (8.17%) |
| | 其他肠道疾病 | 53 (4.42%) |
| | 其他消化疾病 | 52 (4.33%) |
| | 阑尾、肠炎 | 16 (1.33%) |
| | 口腔、唾液腺及上下颌疾病 | 2 (0.17%) |
| E00-E90 | 内分泌、营养、代谢性疾病 | 1295 (107.92%) |
| | 代谢性疾病 | 797 (66.42%) |
| | 甲状腺疾病 | 379 (31.58%) |
| | 糖尿病 | 107 (8.92%) |
| | 营养方面疾病 | 9 (0.75%) |
| | 其他内分泌腺疾病 | 3 (0.25%) |
| D50-D79 | 血液系统疾病 | 769 (64.08%) |
| R00-R99 | 症状、体征和异常化验结果 | 754 (62.83%) |
| I00-I99 | 循环系统疾病 | 449 (37.42%) |
| N00-N99 | 泌尿生殖系统疾病 | 303 (25.25%) |
| J00-J99 | 呼吸系统疾病 | 296 (24.67%) |
| C00-D48 | 肿瘤 | 216 (18.00%) |
| A00-B99 | 某些传染病和寄生虫病 | 211 (17.58%) |
| | 肺结核 | 82 (6.83%) |
| M00-M99 | 骨骼肌肉系统和结缔组织疾病 | 91 (7.58%) |

*CHB 合并的前十种系统疾病。

Table 3. Diseases with a combined rate greater than 10%**表 3.** 合并率大于 10%的疾病

| ICD-10 编号 | | 频数(%) |
|-----------|-------|--------------|
| D70.x04 | 白细胞减少 | 268 (22.33%) |
| K74.0 | 肝纤维化 | 235 (19.58%) |
| R16.1 | 脾大 | 214 (17.83%) |
| E72.2 | 高氨血症 | 206 (17.17%) |
| E04.1 | 甲状腺结节 | 188 (15.67%) |
| I10 | 高血压 | 180 (15.00%) |

续表

| | | |
|---------|--------------|--------------|
| N28.1 | 肾囊肿 | 135 (11.25%) |
| E78.5 | 高脂血症 | 132 (11.00%) |
| K29.5 | 慢性胃炎 | 132 (11.00%) |
| E04.2 | 肝硬化伴食管胃底静脉曲张 | 129 (10.75%) |
| K74.619 | 甲状腺囊肿 | 129 (10.75%) |
| K76.900 | 肝损害 | 125 (10.42%) |
| D73.1 | 脾功能亢进 | 120 (10.00%) |

4. 讨论

马蓉霞等人[6]在一项肝硬化的研究中发现 CHB 后肝硬化的患者易出现上消化道出血、脾脏增大等合并疾病。在本研究中, 合并食管、胃和十二指肠疾病的为 369 例, 占 30.75%, 合并症状、体征和异常化验结果的为 754 例, 占 62.83%, 其中脾大有 214 例, 占 17.83%。

截至 2022 年, 中国成年人肾病的患病率为 8.2% [7], 同时有研究表明 3%~5% 的慢性 HBV 感染患者可能发生肾脏疾病[8], 本研究中, 合并泌尿生殖系统的患者有 303 例, 占 25.25%, 合并肾损伤为 ICD-10 编号 N00-N29, 一共有 242 例, 占 20.17%, 其中明确合并肾囊肿的 CHB 患者占 11.25%。

Chen, J.等人[9]在一项有关慢性乙型肝炎病毒感染者潜伏性结核感染的患病率的系统评价和荟萃分析中得出慢性 HBV 成人患者的潜伏性结核感染患病率估计为 34.25%的结论。杨旭洁等人[10]发现在我国肺结核感染者中 7.3%~13.7% 存在 HBsAg 阳性。在本研究中 CHB 合并某些传染病和寄生虫病种类为 211 例, 占 17.58%, 其中肺结核为 82 例, 占 6.83%。

Bazinnet, M.等人[11]的研究中表明使用抗病毒药物后会伴有血小板和白细胞计数的轻度但稳定的下降, 同时 Zhang, M.等人[12]的研究中也提出使用 Peg-IFN- α 最常见的严重不良事件包括中性粒细胞(NEUT)减少(53%)、淋巴细胞减少(47%)和白细胞(WBC)减少(47%), 本研究中血液系统疾病有 769 例, 占 64.08%, 其中白细胞减少的有 268 例, 占 22.33%, 高合并率考虑是患者本身原发疾病的基础合并了抗病毒治疗药物引起的不良反应。

有研究指出甲状腺功能障碍是 CHB 患者进行 Peg-IFN- α 治疗的常见但可接受的副作用, 且大多数甲状腺功能障碍是可逆的, 在 Liu Y.等人的研究中有 78% 合并甲状腺疾病的患者在停用 Peg-IFN- α 治疗后 24 周甲状腺指标恢复正常[13] [14]。Kozielewicz 等人[15]的一项回顾性研究报道, 在接受 Peg-IFN- α 治疗的 CHB 患者中, 甲状腺疾病发生概率为 7.1%。免疫清除对于 CHB 的治疗是必要的, 尽管它不可避免地会导致甲状腺和其他自组织组织的免疫损伤, Liu Y.等人[13]认为甲状腺疾病是由于 Peg-IFN- α 治疗过程中免疫上调和免疫损伤的双刃剑效应导致的。本研究中甲状腺疾病有 379 例, 占 31.58%, 其中甲状腺结节有 188 例, 占 15.67%, 甲状腺囊肿有 129 例, 占 10.75%。考虑合并甲状腺疾病是由于 CHB 患者长期抗病毒治疗, 影响了免疫系统所导致的。Liu, L.等人[16]的研究发现甲状腺功能异常的 CHB 患者发生非酒精性脂肪性肝炎事件的风险是甲状腺功能正常患者的 4.28 倍。故 CHB 患者合并甲状腺疾病会增加非酒精性脂肪性肝炎事件的风险, 应严格复查相关指标, 规律生活, 对于相关疾病进行早发现, 早干预。

CHB 合并疾病种类繁多, 在诊治过程中容易出现漏诊、漏查、漏治等情况, 可能会增加 CHB 进一步加重、合并疾病加重的可能性。有合并疾病的 CHB 患者, 不可避免出现合并用药的情况, 很多药物经过肝脏解毒, 用药过多过杂增加肝脏负担, 对肝病不利, 同时药物相互作用产生的风险对临床结果的影响也比较大。例如合并肺结核的患者在抗结核的治疗中往往因严重的肝功能损害而中止治疗, 最终导致

治疗失败,并诱发耐药性从而导致疾病加重。Jung Wha Chung 等人[17]研究发现丙肝患者有 84.8%至少有一种合并疾病,96.8%的患者至少服用一种处方药,97%的患者至少使用一种药物相互作用风险类别为“禁忌症药物”或“需要减少剂量/额外监测”的药物。CHB 患者相较于丙肝患者更多,合并疾病及合并用药更加复杂,需对该方面给予重视。

综上所述,CHB 合并疾病种类繁多,其中消化系统疾病和内分泌、代谢性疾病占比过高,应在治疗 CHB 期间严格复查相关指标,警惕合并疾病,进行早期预防,早发现,早干预,避免疾病的漏诊、漏查、漏治,关注合并用药,减少用药导致的毒副作用,从而提高患者生活质量。

参考文献

- [1] 赖李群,徐凯,吴燕群.乙型肝炎的流行现状和传播途径及其防控策略[J].中国全科医学,2023,26(27):3468.
- [2] 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].中华临床感染病杂志,2022(6):401-427.
- [3] Tricot, T., Thibaut, H.J., Abbasi, K., Boon, R., Helsen, N., Kumar, M., *et al.* (2022) Metabolically Improved Stem Cell Derived Hepatocyte-Like Cells Support HBV Life Cycle and Are a Promising Tool for HBV Studies and Antiviral Drug Screenings. *Biomedicines*, **10**, Article No. 268. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020268>
- [4] Marcellin, P., Wong, D.K., Sievert, W., Buggisch, P., Petersen, J., Flisiak, R., *et al.* (2019) Ten-Year Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate Treatment for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Liver International*, **39**, 1868-1875. <https://doi.org/10.1111/liv.14155>
- [5] WHO (2010) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD).
- [6] 马蓉霞,张文杰,杨晓娟,等.不同病因肝硬化患者临床特征及其预后影响因素分析[J].现代生物医学进展,2023,23(19):3683-3689.
- [7] Wang, L., Xu, X., Zhang, M., Hu, C., Zhang, X., Li, C., *et al.* (2023) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: Results from the Sixth China Chronic Disease and Risk Factor Surveillance. *JAMA Internal Medicine*, **183**, 298-310. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6817>
- [8] Kupin, W.L. (2016) Viral-Associated GN: Hepatitis B and Other Viral Infections. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 1529-1533. <https://doi.org/10.2215/cjn.09180816>
- [9] Chen, J., Hubbard, A., Bagley, L., Shiau, R., Wong, R.J. and Chitnis, A.S. (2021) Prevalence of Latent Tuberculosis Infection among Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, **67**, 2646-2654. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07056-5>
- [10] 杨旭洁,焦琳,白浩,等.肺结核患者发生乙型肝炎病毒共感染遗传易感性的全基因组关联分析[J].华西医学,2019,34(8):885-889.
- [11] Bazinet, M., Pântea, V., Placinta, G., Moscalu, I., Cebotarescu, V., Cojuhari, L., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of 48 Weeks REP 2139 or REP 2165, Tenofovir Disoproxil, and Pegylated Interferon Alfa-2a in Patients with Chronic HBV Infection Naïve to Nucleos(t)ide Therapy. *Gastroenterology*, **158**, 2180-2194. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.058>
- [12] Zhang, M., Zhang, Z., Imamura, M., Osawa, M., Teraoka, Y., Piotrowski, J., *et al.* (2021) Infection Courses, Virological Features and IFN- α Responses of HBV Genotypes in Cell Culture and Animal Models. *Journal of Hepatology*, **75**, 1335-1345. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.07.030>
- [13] Liu, Y., Zheng, Y., Lin, X., Cao, Z., Lu, J., Ma, L., *et al.* (2023) Analysis of Clinical Characteristics of Thyroid Disorders in Patients with Chronic Hepatitis B Treated with Pegylated-Interferon Alpha. *BMC Endocrine Disorders*, **23**, Article No. 115. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01371-w>
- [14] Ma, Z., Qin, Y., Jia, Y., Xie, Y., Qi, X., Guo, Y., *et al.* (2022) Thyroid Dysfunction Incidence and Risk Factors in Chinese Chronic Hepatitis B Patients Treated with Pegylated Interferon Alpha: A Long-Term Follow-Up Study. *Journal of Viral Hepatitis*, **29**, 412-419. <https://doi.org/10.1111/jvh.13667>
- [15] Koziolowicz, D., Zalesna, A. and Dybowska, D. (2014) Can Pegylated Interferon α 2a Cause Development of Thyroid Disorders in Patients with Chronic Hepatitis B? *Expert Opinion on Drug Safety*, **13**, 1009-1014. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.921156>
- [16] Liu, L., Li, P., Mi, Y., Liu, Y., Liu, Y. and Zhang, P. (2019) Thyroid-Stimulating Hormone Is Associated with Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Chronic Hepatitis B. *Medicine*, **98**, e17945. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000017945>

-
- [17] Chung, J.W., Choi, H.Y., Ki, M., Jang, E.S. and Jeong, S. (2021) Comorbidities and Prescribed Medications in Korean Patients with Chronic Hepatitis C: A Nationwide, Population-Based Study. *Gut and Liver*, **15**, 295-306.
<https://doi.org/10.5009/gnl19387>