

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.23.011

乙型肝炎病毒感染与非酒精性脂肪肝关系的病例对照研究*

余家建^{1,3}, 龚建平², 范德庆^{1,3△}

(1. 遵义医科大学, 贵州遵义 563003; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010; 3. 重庆市涪陵中心医院肝胆外科 408000)

[摘要] **目的** 探讨中国人群中乙型肝炎病毒(HBV)感染与非酒精性脂肪肝(NAFLD)的关联。**方法** 收集遵义医科大学附属医院 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日收治患者的电子病历数据进行病例对照研究, 498 例 NAFLD 新发病例纳入病例组, 1 791 例未患脂肪肝的患者纳入对照组。提取患者临床资料和实验室检查结果分析 NAFLD 发病的影响因素, 采用多因素 Logistic 回归分析和倾向性评分分析 HBV 感染与 NAFLD 发病风险的关联方向和关联强度。**结果** 在多因素 Logistic 回归分析中, HBV 感染能明显降低 NAFLD 的发病风险($OR = 0.52, 95\%CI: 0.33 \sim 0.83$)。倾向性评分调整分析($OR = 0.49, 95\%CI: 0.31 \sim 0.76$)和倾向性评分匹配分析($OR = 0.54, 95\%CI: 0.34 \sim 0.87$)得到了类似的结果。**结论** HBV 感染与 NAFLD 的低发病风险相关。

[关键词] 乙型肝炎病毒; 非酒精性脂肪肝; 病例对照研究; 倾向性评分**[中图分类号]** R512.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)23-4001-04

A case-control study on the association between hepatitis B virus infection and non-alcoholic fatty liver disease*

YU Jiajian^{1,3}, GONG Jianping², FAN Deqing^{1,3△}

(1. Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003, China; 2. the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 3. Fuling Center Hospital of Chongqing, Chongqing 408000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the association between hepatitis B virus (HBV) infection and the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Chinese population. **Methods** The electronic medical record data of patients admitted to the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University from January 1, 2015 to December 31, 2016 were collected for case-control study. A total of 498 cases of patients newly diagnosed with NAFLD were included in the case group, and 1 791 cases of patients without fatty liver were included in the control group. The clinical data and laboratory results were extracted to analyse the influencing factors of NAFLD. The multivariate logistic regression and propensity score were used to evaluate the direction and magnitude of the association between HBV infection and the risk of NAFLD. **Results** In the multivariate logistic regression model, HBV infection significantly reduced the risk of NAFLD ($OR = 0.52, 95\%CI: 0.33 - 0.83$). Both propensity-score-adjusted ($OR = 0.49, 95\%CI: 0.31 - 0.76$) and propensity-score-matched ($OR = 0.54, 95\%CI: 0.34 - 0.87$) analyses produced similar results. **Conclusion** HBV infection might be associated with a low risk of developing NAFLD.

[Key words] hepatitis B virus; non-alcoholic fatty liver disease; case-control studies; propensity score

近年来,随着我国肥胖、2 型糖尿病和高脂血症患病率的急剧上升,非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)逐渐成为我国主要的肝病之一。流行病学研究表明,我国 NAFLD 患病率已经

高达 35.5%^[1]。众所周知,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是我国肝硬化和原发性肝癌发病的主要原因之一。我国人群 HBV 表面抗原(HBsAg)的血清阳性率接近 10.9%^[2]。一项在韩国人群中进

* 基金项目:重庆市科委面上项目(cstc2018jcyjAX0803)。 作者简介:余家建(1981—),主治医师,硕士,主要从事非酒精性脂肪肝的流行病学研究。 △ 通信作者, E-mail: flfandeqing@163.com。

行的前瞻性队列研究发现,HBV 感染者发生 NAFLD 的风险比未感染者更低^[3]。阐明 HBV 感染与 NAFLD 的关系将有助于更好地理解 NAFLD 的发病机制。因此,为探讨 HBV 感染与 NAFLD 的关系,作者基于遵义医科大学附属医院的电子病历系统开展了本研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为基于遵义医科大学附属医院电子病历数据库开展的一项病例对照研究。研究对象来源于 2015 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日的住院患者,排除具有以下任一情况的患者:(1)恶性肿瘤、艾滋病、器官衰竭、妊娠或哺乳;(2)无完整数据;(3)胆道疾病、肝脓肿或肝囊肿。NAFLD 组的纳入标准:符合 2017 年中国 NAFLD 诊断标准的新发病例^[4];对照组纳入标准:与病例组来源于同一科室,同一时间入院,且经腹部彩色超声检查证实未患有脂肪肝的患者。经过对电子病历系统的检索和相关数据的分析、筛选和整理,病例组共纳入 498 例患者;对照组共纳入 1 791 例患者。研究对象的筛选过程,见图 1。本研究的设计方案经医院伦理委员会审核通过,并同意本研究的开展与进行[项目批准号:科伦审第(2016-102)号]。

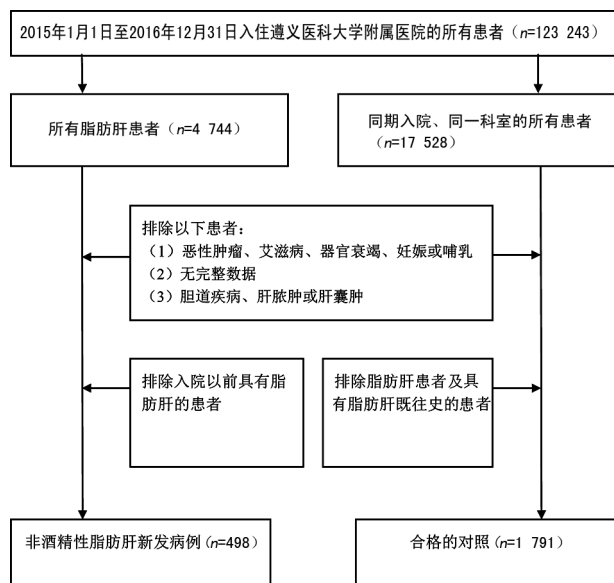


图 1 研究对象筛选流程图

1.2 方法

1.2.1 资料收集

根据研究目的从医院的电子病历数据库中收集患者以下信息:年龄、性别、受教育水平、饮酒习惯、吸烟习惯、既往史、体质量指数(BMI)、收缩压和舒张压、空腹血糖、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素、胆汁酸、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白(apo)E 和 HBV 血清检查结果,以及腹部超声结果。以上所有数据由若干名对

研究设计方案不知情的临床医生使用标准化数据收集表格收集。

1.2.2 研究定义

当患者的腹部超声图像符合以下标准中的 2 条及以上时,超声科医师诊断该患者患有脂肪肝:(1)肝脏的体积呈轻度或中度增大;(2)肝脏内胆管或血管结构模糊、变细;(3)肝脏的远场回声强度降低而近场回声强度增加;(4)肾脏的回声强度低于肝脏的回声强度。根据我国 2017 年 NAFLD 的诊断标准^[4];当从超声诊断的脂肪肝中排除可导致肝细胞脂肪变性的继发性病变后,剩余的脂肪肝便可视作 NAFLD。如果某例患者的血清中 HBsAg 阳性,则认为该患者为 HBV 感染者^[5]。

1.3 统计学处理

采用 R2.12.2 软件进行统计分析。结果中所呈现的 P 值均为双侧检验的结果,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用例数(百分比)表示分类变量;考虑到连续性变量呈偏态分布,使用中位数及四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示连续性变量。使用 χ^2 检验和秩和检验来确定病例组和对照组之间的分类变量和连续性变量有无统计学上的差异。NAFLD 发病风险的单一预测因素由单因素 Logistic 回归分析确定。HBV 感染和 NAFLD 的关联方向和关联强度由多因素 Logistic 回归分析确定。在多因素 Logistic 回归分析中,协变量的选择标准是“change-in-estimate”策略(即在 Logistic 回归分析的完整模型中踢出某一个协变量或在基本模型中引进某一个协变量,自变量的回归系数在踢出或引进前后变化大于 10%^[6])和协变量的临床相关性。同时,为进一步控制混杂因素对研究结果的潜在影响,使用倾向性评分匹配分析和调整分析。使用多因素 Logistic 回归分析计算每例患者的倾向性评分值;纳入该多因素 Logistic 回归分析的变量为年龄、性别、BMI、糖尿病、高血压、吸烟习惯、空腹血糖、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和 apoE;使用的匹配方法为 1:1 最邻近匹配,无替代;经过计算,倾向性评分匹配分析中的卡钳值为 0.047^[7]。

2 结果

2.1 一般情况

研究对象的一般特征见表 1。两组间性别、吸烟习惯、受教育程度、冠心病患病率、胆汁酸和总胆红素水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组患者年龄较病例组大,BMI 更低、高血压和 2 型糖尿病的患病率更低($P < 0.05$)。同时,对照组患者血压(收缩压和舒张压)、空腹血糖、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、三酰甘油、总胆红素、低密度脂蛋白胆固醇、apoE 水平均明显低于病例组患者($P < 0.05$)。

表 1 研究人群的人口学、临床和生化检查特征

研究特征	病例组 (n=498)	对照组 (n=1 791)	P
人口学特征			
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	55(46~65)	59(47~67)	0.013
男性患者百分比[n(%)]	207(41.6)	724(40.4)	0.646
受教育程度[n(%)]			0.727
文盲/小学	97 (19.5)	373 (20.8)	
初中/高中	281 (56.4)	977 (54.5)	
大学及以上	120 (24.1)	441 (24.6)	
BMI[M(P ₂₅ ,P ₇₅),kg/m ²]	26.0 (24.0~28.0)	22.6 (20.6~24.6)	<0.01
临床特征			
收缩压[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mm Hg]	130 (120~141)	127 (118~140)	<0.01
舒张压[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mm Hg]	80 (74~89)	78 (70~85)	<0.01
2 型糖尿病[n(%)]	155 (31.1)	283 (15.8)	<0.01
高血压[n(%)]	205 (41.2)	537 (30.0)	<0.01
冠心病[n(%)]	88 (17.7)	373 (20.8)	0.120
吸烟习惯[n(%)]			0.531
从不吸烟	396 (79.5)	1458 (81.4)	
以前吸烟	19 (3.8)	71 (4.0)	
正在吸烟	83 (16.7)	262 (14.6)	
实验室检查[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]			
空腹血糖(mmol/L)	5.77 (4.97~7.37)	5.00 (4.56~5.65)	<0.01
丙氨酸氨基转移酶 (U/L)	29 (19~51)	17 (12~24)	<0.01
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	24 (20~36)	21 (17~25)	<0.01
碱性磷酸酶(U/L)	79 (65~95)	74 (61~89)	0.004
γ-谷氨酰转移酶(U/L)	35 (23~65)	19 (14~28)	<0.01
总胆红素 (μmol/L)	10.8 (8.5~13.8)	10.7 (8.2~13.5)	0.330
胆汁酸(μmol/L)	3.6 (2.2~6.0)	3.3 (1.9~5.8)	0.895
三酰甘油 (mmol/L)	1.91 (1.32~2.68)	1.14 (0.84~1.62)	<0.01
总胆固醇 (mmol/L)	4.83 (4.20~5.56)	4.51 (3.90~5.20)	<0.01
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.89 (2.28~3.47)	2.56 (2.03~3.10)	<0.01
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.08 (0.92~1.27)	1.20 (1.00~1.45)	<0.01
apoE (mg/L)	40.3 (34.3~47.2)	36.1 (30.8~42.6)	<0.01

2.2 单因素 Logistic 回归分析 单因素 Logistic 回归分析结果显示:BMI、空腹血糖、丙氨酸氨基转移酶、γ-谷氨酰转移酶、三酰甘油水平及低密度脂蛋白胆固醇水平均与 NAFLD 发病风险明显相关 ($P_{trend}<0.05$);患 2 型糖尿病($OR=2.41,95\%CI:1.92\sim3.03$)和患原发性高血压($OR=1.63,95\%CI:1.33\sim2.01$)是 NAFLD 的危险因素。

2.3 HBV 感染和 NAFLD 的关系 多因素 Logistic 回归分析和倾向性评分分析结果见表 2。结果显示:当未调整任何混杂因素的时候(模型 1),HBV 感染能明显降低 NAFLD 的发病风险($OR=0.57,95\%CI:0.39\sim0.84$)。当对混杂因素进行不同水平的调整时(模型 2~5),HBV 感染能明显降低 NAFLD 的发病风险。在充分调整的模型中(模型 5),HBV 感染能降

低 NAFLD 48% 的发病风险($OR=0.52,95\%CI:0.33\sim0.83$)。在进行倾向性评分匹配之后,病例组中的 397 例患者与对照组的 397 例患者成功配对。倾向性评分匹配分析($OR=0.54,95\%CI:0.34\sim0.87$)和调整分析($OR=0.49,95\%CI:0.31\sim0.76$)均支持 HBV 感染与 NAFLD 之间的负关联。

表 2 HBV 感染与 NAFLD 发病风险的多因素 Logistic 回归分析和倾向性评分分析

模型	OR	95% CI	调整因素
模型 1	0.57	0.39~0.84	无
模型 2	0.52	0.35~0.77	年龄和性别
模型 3	0.58	0.37~0.91	年龄、性别、受教育程度、BMI、糖尿病、高血压、吸烟习惯和三酰甘油

续表 2 HBV 感染与 NAFLD 发病风险的多因素 Logistic 回归分析和倾向性评分分析

模型	OR	95% CI	调整因素
模型 4	0.52	0.33~0.83	年龄、BMI、糖尿病、空腹血糖、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转氨酶、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇
模型 5	0.52	0.33~0.83	年龄、性别、受教育程度、BMI、糖尿病、高血压、吸烟习惯、空腹血糖、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转氨酶、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇
倾向性评分匹配	0.54	0.34~0.87	无
倾向性评分调整	0.49	0.31~0.76	倾向性评分

3 讨 论

近年来,随着 HBV 疫苗的普及和乙型肝炎治疗药物的推广,我国 HBV 感染率逐年下降。然而,随着我国人群生活水平的改善,NAFLD 的发病率逐年升高。流行病学调查提示,脂肪肝的患病率在 HBV 慢性感染者中约为 21%^[8]。为探讨 HBV 感染率下降与 NAFLD 患病率上升是否在流行病学上存在,本研究基于医院电子病历系统中的数据进行分析,发现 HBV 感染能显著降低 NAFLD 的发病风险。

经过文献回顾发现,目前学术界仍在探讨 HBV 感染降低 NAFLD 发病风险的潜在分子作用机制。基础研究提示,在提高 N-乙酰葡萄糖胺转移酶的表达水平之后,apoB 的分泌量能够显著被 HBV X 蛋白所抑制^[9]。同时,流行病学研究提示,NAFLD 的患病率随着 apoB 表达水平的增加而上升^[10]。此外,基础研究还发现,apoA₅ 的分泌水平能被 HBV 抑制^[11];另有基础研究发现,在使用 siRNA 来降低 apoA₅ 的表达后,肝脏内的三酰甘油水平显著降低^[12]。HBV 慢性感染人群的高脂血症发生率比一般人群更低^[13]。因此,作者推测 HBV 感染人群的脂质代谢变化极有可能介导和参与了 HBV 感染对 NAFLD 发病风险的保护效应。

该研究有以下几点不足之处。(1)该研究的研究数据来自一家三甲医院的电子病历数据库。所以,选择偏倚可能会对该研究的研究结果造成一定影响。但是,本研究中的 HBV 感染率与大型研究的 HBV 感染率一致^[14],从一定程度减少了选择偏倚的顾虑。(2)该研究是一项病例对照研究。从病因推断原则上,病例对照研究仅能起到病因提示作用,无法建立因果关系。因此,为明确 HBV 感染降低 NAFLD 的发病风险是否存在因果关系,未来需要在中国人群中进行前瞻性队列研究。(3)本研究的研究结果来自中国人群,故该研究的普适性受到了一定的限制,即该

研究结果可能不适用于其他人群。(4)考虑腹部超声诊断脂肪肝具有较高的精确度和灵敏度^[15],以及肝穿刺活检的有创性,该研究采用了腹部超声来诊断脂肪肝。故该研究的研究结果可能会受到分类偏倚的影响。

依据被感染者的 HBV DNA 滴度、丙氨酸氨基转移酶水平和炎症反应情况,慢性 HBV 感染的自然病程一般可分为以下 4 个阶段:免疫耐受期、免疫清除期、低复制期和再活动期。慢性 HBV 感染者在各个阶段血清中 HBsAg 水平和 HBV DNA 滴度呈现出较大差异^[16]。比如,在免疫耐受期,HBV 复制活跃,血清中 HBsAg 呈阳性,HBV DNA 滴度一般大于 10^5 copies/mL;而在非活动期的时候,HBV DNA 滴度一般低于检测下限。那么,HBsAg 水平和 HBV-DNA 滴度在乙型肝炎自然病程中的变化是否会影响 HBV 感染与 NAFLD 之间的关联呢?由于医院的电子病历数据库中缺乏 HBV DNA 定量数据,本研究无法将纳入的乙型肝炎患者按自然病程分为上述的 4 个阶段,进而无法探讨慢性乙型肝炎自然史对 HBV 感染与 NAFLD 关联的影响。这个问题有待进一步研究。

综上所述,在中国人群中,HBV 感染能显著降低 NAFLD 的发病风险。然而,HBV 感染对 NAFLD 发病风险的保护效应的分子作用机制尚不清楚,需要进一步研究。

参考文献

- [1] LU Z Y, SHAO Z, LI Y L, et al. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population: an 8-year follow-up study[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(13): 3663-3669.
- [2] CAO W W, ZHOU R R, OU X, et al. Prevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus and *Treponema pallidum* infections in hospitalized patients before transfusion in Xiangya hospital Central South University, China from 2011 to 2016[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 145.
- [3] JOO E J, CHANG Y, YEOM J S, et al. Hepatitis B virus infection and decreased risk of nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study[J]. *Hepatology*, 2017, 65(3): 828-835.
- [4] 中华中医药学会脾胃病分会. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. *中医杂志*, 2017, 58(19): 1706-1710.
- [5] DA SILVA C M, DE PEDER L D, GUELERE A M, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in an HBV endemic area in Brazil [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203272.
- [6] KELLY S P, LENNON H, SPERRIN M, et al. Body mass index trajectories across adulthood and (下转第 4008 页)

- 南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.
- [6] 林江涛. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 3(5): 3-9.
- [7] BOULET L P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24(1): 56-62.
- [8] 廖嘉仪, 张涛. 孟鲁司特钠和细菌溶解产物对支气管哮喘豚鼠气道重塑及 TGF- β_1 、Smad7 表达的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(12): 1063-1069.
- [9] LEE Y Z, SHAARI K, CHEEMA M S, et al. An orally active geranyl acetophenone attenuates airway remodeling in a murine model of chronic asthma [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 797(2): 53-64.
- [10] 沈杨, 罗菲菲, 王亚亭, 等. 孟鲁司特钠联合维生素 D 辅助治疗呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的疗效观察[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(2): 297-300.
- [11] EL-SHERBEENY N A, HASSAN Z A, ATEYYA H. Tiron ameliorates oxidative stress and inflammation in a murine model of airway remodeling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 39: 172-180.
- [12] 王润娟, 田新瑞, 常琴, 等. 血清维生素 D、TGF- β_1 水平与哮喘患者气道重塑的相关性[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(12): 1840-1842.
- [13] CHEN H, XIA Q, FENG X, et al. Effect of P2X4R on airway inflammation and airway remodeling in allergic airway challenge in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 697-704.
- [14] 余红, 杨惠英, 刘银梅. 孟鲁司特钠联合糖皮质激素治疗儿童支气管哮喘的疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(17): 2025-2026.
- [15] YAO J, JIANG M Z, ZHANG Y S, et al. Chrysin alleviates allergic inflammation and airway remodeling in a murine model of chronic asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 32(5): 24-31.
- [16] 蒋凌志, 许丹媛, 杨志雄. 支气管哮喘患者血清 25-(OH) D₃、TGF- β_1 水平与气道重塑的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(12): 54-56.
- [17] LAI T W, WU D, CHEN M, et al. YKL-40 expression in chronic obstructive pulmonary disease: relation to acute exacerbations and airway remodeling [J]. *Respir Res*, 2016, 17(1): 1-11.
- [18] 刘锋, 马小苗, 张礼梅, 等. 孟鲁司特钠联合丙酸氟替卡松治疗儿童支气管哮喘的疗效及对炎症因子及气道功能指标的影响[J]. 世界临床药物, 2017, 5(7): 466-470.
- [19] LANZA G M, JENKINS J, SCHMIEDER A H, et al. Anti-angiogenic nanotherapy inhibits airway remodeling and hyper-responsiveness of dust mite triggered asthma in the Brown Norway rat [J]. *Theranostics*, 2017, 7(2): 377-389.
- [20] 郭梅, 张继红, 郭振军, 等. 沙美特罗替卡松联合孟鲁司特钠对初入高原咳嗽变异性哮喘患者的疗效分析[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(6): 789-790.

(收稿日期: 2019-03-04 修回日期: 2019-07-08)

(上接第 4004 页)

- smoking in relation to prostate cancer risks: the NIH-AARP Diet and Health Study [J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(2): 464-473.
- [7] AUSTIN P C. Optimal caliper widths for propensity score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies [J]. *Pharm Stat*, 2011, 10(2): 150-161.
- [8] PAIS R, RUSU E, ZILISTEANU D, et al. Prevalence of steatosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis B compared with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(1): 30-36.
- [9] KANG S K, CHUNG T W, LEE J Y, et al. The hepatitis B virus X protein inhibits secretion of apolipoprotein B by enhancing the expression of N-acetylglucosaminyltransferase III [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(27): 28106-28112.
- [10] YANG M H, SUNG J, GWAK G Y. The associations between apolipoprotein B, A1, and the B/A1 ratio and non-alcoholic fatty liver disease in both normal-weight and overweight Korean population [J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(2): 289-298.
- [11] ZHU C, GAO G, SONG H, et al. Hepatitis B virus inhibits apolipoprotein A5 expression through its core gene [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 178.
- [12] RESS C, MOSCHEN A R, SAUSGRUBER N, et al. The role of apolipoprotein A5 in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Gut*, 2011, 60(7): 985-991.
- [13] QUAYE O, AMUZU B G, ADADEY S M, et al. Effect of hepatitis B virus (HBV) infection on lipid profile in Ghanaian patients [J]. *Virology (Auckl)*, 2019, 10: 1178122X19827606.
- [14] LIU J, ZHANG S, WANG Q, et al. Prevalence of HBsAg/HBeAg amongst 1 936 801 couples preparing for pregnancy in rural China: an observational study [J]. *J Viral Hepat*, 2017, 24(8): 679-686.
- [15] HERNAEZ R, LAZO M, BONEKAMP S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis [J]. *Hepatology*, 2011, 54(3): 1082-1090.
- [16] SETO W K, LO Y R, PAWLOTSKY J M, et al. Chronic hepatitis B virus infection [J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2313-2324.

(收稿日期: 2019-04-10 修回日期: 2019-08-15)