

综述

非酒精性脂肪性肝病对乙型肝炎病毒感染影响的研究进展

BENEDICK Jun Er Chin¹, SON Peng¹, 张亦凡², 王俊青², 郭斯敏³

1. 上海交通大学医学院, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院肝胆外科, 上海 200025; 3. 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科, 上海 200025

[摘要] 慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 是由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 持续感染所致的一种传染性疾病, 在世界范围内有较高的流行率。非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是除酒精和其他肝损伤因素以外, 一组与代谢异常相关的肝脏疾病。近年来, 随着人们生活水平的提高和生活方式的改变, NAFLD 发病率逐年升高, 已成为中国以及西方国家最常见的肝脏疾病, 同时也是西方国家肝移植的第二大原因。NAFLD 患病率的升高导致了慢性 HBV 感染合并 NAFLD 的发病率也随之升高。但目前国内外对此 2 种疾病之间的关系, 包括 NAFLD 对 HBV 感染者疾病演变、发病机制, 以及抗病毒疗效的影响及预后争议较多, 且目前国内外指南均未对其诊疗方案进行详细描述。该文归纳总结了近年来 HBV 感染合并 NAFLD 的相关研究进展, 包括 HBV 感染合并 NAFLD 的流行病学、诊断标准, HBV 感染合并 NAFLD 对乙型肝炎病毒学的影响, NAFLD 对 HBV 负性抑制的可能机制, HBV 感染合并 NAFLD 对抗病毒治疗效果的影响以及 HBV 感染者合并 NAFLD 的预后, 以期进一步深入认识疾病本身, 并为基础研究、临床研究及诊疗方案提供新思路。

[关键词] 乙型肝炎病毒; 慢性乙型肝炎; 非酒精性脂肪性肝病; 抗病毒治疗; 肝癌

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.12.015 **[中图分类号]** R575.5; R512.62 **[文献标志码]** A

Research progress of the impact of nonalcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B infection

BENEDICK Jun Er Chin¹, SON Peng¹, ZHANG Yifan², WANG Junqing², GUO Simin³

1. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University Medical School, Shanghai 200025, China; 3. Infectious Department, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University Medical School, Shanghai 200025, China

[Abstract] Chronic hepatitis B (CHB) is an infectious disease caused by persistent infection with the hepatitis B virus (HBV) and is highly prevalent worldwide. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a group of liver diseases related to metabolic abnormalities, excluding those caused by alcohol consumption or other liver injury factors. In recent years, with improvement of living standards and changes in lifestyle, the incidence of NAFLD has been increasing substantially, becoming the most common type of liver diseases in China and Western countries, and the second leading cause of liver transplantation in the West. The rising prevalence of NAFLD has also led to an increase in the incidence of NAFLD in patients with chronic HBV infection. However, there is considerable controversy both domestically and internationally regarding the relationship between these two diseases, including the disease progression, pathogenesis, impact on antiviral treatment efficacy, and prognosis of these concomitant CHB and NAFLD patients. Currently, both domestic and international guidelines lack detailed descriptions of diagnostic and treatment strategies for these conditions. This article summarizes the recent research progress in concomitant CHB and NAFLD, including epidemiology, diagnostic criteria, the impact of NAFLD on the virology of HBV infection, potential mechanisms of NAFLD-induced negative regulation of HBV, the effect of NAFLD on antiviral therapy efficacy, and prognosis. This article aims to gain a deeper understanding of the diseases themselves and provide new insights for basic and clinical research as well as diagnostic and treatment approaches.

[Key words] hepatitis B virus (HBV); chronic hepatitis B (CHB); non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); antiviral therapy; hepatocellular carcinoma

[作者简介] BENEDICK Jun Er Chin (1997—), 男, 马来西亚, 学士; 电子信箱: juner_97@icloud.com。

[通信作者] 郭斯敏, 电子信箱: gosmiling@163.com。

[Corresponding Author] GUO Simin, E-mail: gosmiling@163.com.



慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是指乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg) 和/或 HBV DNA 阳性持续 6 个月或以上; HBV 持续感染引起的慢性炎症性肝脏疾病, 即为慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB)。非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是除酒精和临床已明确的其他肝损伤因素以外, 一组以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变性为主要特征临床病理综合征。其疾病谱包括非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL) 和非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)。NAFLD 的发病机制未明, 肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病、血脂紊乱等代谢因素都是 NAFLD 发生和进展的危险因素, 故有专家提出, 将 NAFLD 更名为代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)^[1]。HBV 感染和 NAFLD 均为世界各地慢性肝病的主要原因, 同时患有此两种疾病的患者较多, CHB 感染合并 NAFLD 已成为当今肝脏疾病在临床诊疗和基础研究中的焦点及难点。

1 HBV 感染合并 NAFLD 的流行病学

据世界卫生组织 (WHO) 统计, 2019 年 HBsAg 在世界范围一般人群的流行率为 3.8%, 新发 HBV 感染人数约 150 万, HBV 慢性感染者 2.96 亿, 82 万人死于 HBV 感染所致的终末期肝病^[2]。随着 WHO 大力推动新生儿乙型肝炎疫苗接种计划, CHB 的患病率有所下降。然而随着生活水平的提升和生活方式的改变, 以及 NAFLD 检出率提高, NAFLD 患病率不断升高, 已超越 HBV 成为我国乃至世界慢性肝脏疾病的首要原因。美国肝病研究协会在 2015 年进行的一项 meta 分析^[3] 中预估全球患有 NAFLD 的成年人约为 25%, 而亚洲人群的患病率稍高, 约为 27%。在 CHB 患者中, NAFLD 的患病率也不断升高, 14%~70% 的 CHB 患者被检出同时患有 NAFLD^[4]。近几年的流行病学调查发现 CHB 患者中 NAFLD 的发生率低于一般人群。来自中国的研究团队发现, 患有 CHB 的人群, 其 NAFLD 患病率低于对照组, 分别为 9.7%^[5] 及 14.6%^[6], 推测 CHB 为 NAFLD 的保护因素。CHB 共病的 NAFLD 患者男性^[7] 及年长者居多^[8]。虽然 CHB 患者共病 NAFLD 的发生率较低, 但研究提示两者共病与宿主的年龄及代谢状态有关, 这

也警示了临床工作者在工作中对高龄及合并代谢功能异常的 MAFLD 患者的早期筛查十分重要。

2 HBV 感染合并 NAFLD 的诊断标准

目前, 国际上尚无公认的 CHB 合并 NAFLD 的明确诊断标准。根据国内外相关临床研究中关于 CHB 合并 NAFLD 的入组条件, 一般认为符合 NAFLD 诊断标准, 同时合并 HBV 感染, 即可诊断为 CHB 合并 NAFLD。虽然肝活检是 NAFLD 诊断的“金标准”, 但由于其作为有创操作, 不适合用于常规筛查与随访, 因此诊断仍主要依赖影像学检查。对于肥胖及存在代谢功能障碍的 CHB 患者可以定期进行肝脏的影像学检查, 对 NAFLD 采取早发现、早诊断、早治疗的三级预防措施。值得注意的是, NAFLD 中对于“非酒精性”这一定义有赖于患者的叙述, 诊断有赖于病史描述的可靠程度以及医师的问诊技巧。

3 HBV 感染合并 NAFLD 对病毒学的影响

目前一些研究认为肝脂肪病变程度与血清 HBV DNA 载量呈反比, 与 HBsAg 清除率呈正比。HU 等^[9] 的动物实验研究结果表明, 在感染 HBV 的小鼠中, 合并 NAFLD 的小鼠比单纯 HBV 感染的小鼠具有更低的 HBV DNA、HBsAg 以及乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 水平。CEYLAN 等^[10] 的研究也表明, HBV 感染合并 NAFLD 的患者, 其 HBV DNA 水平更低 ($OR=0.995$, $95\%CI$ 0.990~0.999, $P=0.025$)。然而亦有研究持不同意见。在分析了 270 例慢性乙型肝炎患者的临床和病理资料后, 郑伟等^[11] 的研究提示, 肝脂肪变性与 CHB 患者血清中的 HBeAg 和 HBV DNA 无相关性; 2 组患者的肝组织切片经免疫组织化学酶标聚合物 (labeled dextran polymer, LDP) 法染色, 结果显示, HBsAg 和乙型肝炎病毒核心抗原 (hepatitis B virus core antigen, HBcAg) 的表达比例差异亦无统计学意义。尽管不少研究表明 CHB 患者合并 NAFLD, 与 HBV 复制呈负相关, 但在伴随 NAFLD 的情况下, CHB 患者的总体预后是较差的^[12]。因此, NAFLD 影响 HBV 在体内复制及清除的机制未有明确结论前, 应避免产生“合并 NAFLD 对于 HBV 感染者有益”这一误解。因

为尽管合并NAFLD可能对HBV感染者其HBV病毒相关血清标志物有一定影响,使其病毒学指标可能低于非合并NAFLD的HBV感染者,但NAFLD仍是肝功能异常、肝纤维化及肝脏恶性病变的危险因素,是不良临床结局的预测因子之一。

4 NAFLD对HBV负性抑制的可能机制

尽管不少研究表明NAFLD对于HBV病毒复制有负性抑制作用,但其机制尚不明确,目前有下列几种推测。

4.1 肝脂肪变性激活免疫应答

目前,对于NAFLD如何抑制HBV病毒复制的机制尚不清楚,可能与免疫应答的激活相关。在对肥胖个体的研究^[13]中发现,脂多糖、饱和脂肪酸(尤其是棕榈酸)等可以通过髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)介导的信号通路诱导Toll样受体-4(Toll like receptor 4, TLR)以及固有免疫应答激活,导致HBV病毒复制被抑制。因此推测肝脂肪变性可通过TLR途径重新激活细胞免疫对肝脏的细胞毒作用,同时通过改变肝脏的微环境抑制HBV的复制。

4.2 肝脂肪变性改变肝脏的基因表达

NAFLD通过影响肝脏代谢抑制乙型肝炎病毒学复制。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ -共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α , PGC-1 α)是一种饥饿诱导蛋白,是促进肝脏的脂质氧化、糖异生,调节三羧酸循环的重要转录辅助活化因子^[14],在NAFLD中可观察到PGC-1 α 的表达降低^[15]。同时,PGC-1 α 已被证明能通过结合HBV增强子II(enhancer II, Enh II)来协同激活HBV DNA的转录^[16]。由此可推测合并NAFLD的HBV感染因有肝脂肪变性,多伴有PGC-1 α 的降低,从而抑制HBV的复制。

4.3 肝脂肪变性促进细胞凋亡

NAFLD通过诱导肝细胞凋亡间接降低HBV的复制^[17],其可能的机制与NAFLD激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyl aspartate specific

proteinase, caspase)、B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma-2, BCL-2)家族蛋白、c-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等信号通路有关^[18]。因此推测NAFLD通过激活细胞凋亡通路促进HBV的清除。

4.4 遗传因素

研究表明,NAFLD和HBV感染可能与单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)存在关联,其中,含patatin样磷脂酶域3(patatin like phospholipase domain containing 3, PNPLA3)及跨膜蛋白6超家族成员2(transmembrane 6 superfamily member 2, TM6SF2)基因有较成熟的研究结果。PNPLA3和TM6SF2均在肝脏中高表达,所编码的蛋白均参与脂肪代谢调节。一项对照研究^[19]对CHB患者、合并NAFLD的CHB患者以及健康人群进行了调查,结果发现PNPLA3的4个SNP可增加NAFLD易感性,同时显著降低CHB患者的血清HBV DNA水平。另一项针对TM6SF2的研究^[20]发现,TM6SF2的变异可同时提高NAFLD的发病率和HBV DNA载量。由此可推测与NAFLD相关的遗传多态性是影响HBV在机体内复制的因素之一,其具体的机制仍有待探讨。

5 HBV感染合并NAFLD对抗病毒治疗效果的影响

合并NAFLD对CHB抗病毒治疗效果是否有影响目前在国际上仍有争议。一些研究认为,NAFLD可能降低CHB患者核苷类药物的抗病毒疗效。一项来自韩国的研究^[21]发现,在病理学显示肝脂肪变性程度超过30%时,恩替卡韦的疗效显著降低;该研究认为,合并NAFLD同样会降低替诺福韦治疗CHB的病毒学应答;并且NAFLD可能导致核苷酸类似物(nucleotide analogues, NAs)对慢性乙型肝炎患者的抗病毒疗效下降。这可能是由于NAFLD患者发生肝脂肪变性时,肝细胞内蓄积的脂肪明显减少了药物与细胞之间的接触面积,进而导致药物生物利用度降低,致使药物的抗病毒疗效下降。此外,脂肪变性的肝细胞中肝细胞色素活性降低以及细胞免疫功能紊乱也可能是导致抗病毒药物生物利用度下降的潜在因素之一^[22]。

与之相反的是,另一些研究结果却提示,合并NAFLD是CHB患者抗病毒治疗后的有利预后因素。一项来自土耳其的研究^[7]提出,肝脂肪变性是CHB患者HBsAg清除的一个独立的预测因素。我国的一项研究^[23]结果也表明,使用恩替卡韦治疗12周后,合并NAFLD的CHB患者的肝功能指标,如丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平显著低于对照组(均 $P<0.05$);血清肝纤维化指标,如血清Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原蛋白、层粘连蛋白及透明质酸酶水平,也显著低于对照组(均 $P<0.05$);此外,临床疗效评价也优于对照组。

除上述2种观点外,还有一些学者则认为,合并NAFLD并不影响CHB患者的抗病毒治疗效果。CEYLAN等^[10]的研究发现,合并NAFLD不影响接受恩替卡韦和替诺福韦治疗的患者的病毒学应答。在2023年亚太肝病协会(Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)年会上,我国学者^[24]报告了对近年来相关研究的meta分析结果,结果也同样提示,长期随访中,合并与不合并NAFLD的CHB患者抗病毒治疗反应(包括48周和96周时的生化学指标、病毒学指标及HBeAg血清转换率)无明显差异。

这些研究结果及结论的差异可能与缺乏统一的抗病毒药物疗效评价体系以及不同的研究群体有关。基于NAFLD是肝硬化及肝癌的重要危险因素,目前的主流观点一致:对于CHB合并NAFLD的患者,应尽早进行抗病毒治疗,同时积极干预NAFLD的进展,以降低其对抗病毒治疗的潜在负面影响。在临床实践中,应采取可操作的策略,如控制体脂、血脂和血糖水平,处理可能存在的合并症,调整饮食结构,采用适宜的运动方式控制身体质量指数(body mass index, BMI),以达到最佳的治疗效果。同时,也正是因为近年来在关于NAFLD合并HBV感染者抗病毒治疗效果的临床实践与研究中存在较大争议,使得该领域成为国内外学者研究的热门领域之一。目前国内外均有NAFLD合并HBV感染相关的临床试验正在进行中。

6 HBV感染合并NAFLD的预后

近年来一些研究表明,合并NAFLD会加速HBV

感染者肝纤维化的发展,并会在一定程度上影响患者的预后。一项队列研究^[25]对459例HBeAg阴性的CHB患者进行10年间断性评估,结果显示,肝脂肪变性会加重CHB患者肝纤维化进展($OR=7.799$, $95\%CI\ 2.271\sim26.766$)。另一项针对230例CHB合并NAFLD患者为期1年的横断面研究^[26]发现,虽然超重的患者HBV DNA载量较低,但肝功能异常及肝纤维化更加严重,进展至终末期肝病更为迅速。同时,另一项大型病例对照研究^[17]表明肝脂肪变性的严重程度与重度肝纤维化的发病率呈正相关。在2023年APASL会议上,我国宁琴教授团队公布了他们最新的研究^[27]成果,该研究纳入了1 008例患有NAFLD的CHB患者,其结果提示,肥胖型的NAFLD患者预后要差于非肥胖型的NAFLD患者。

此外,近年来亦有学者^[28]的研究结果表明,NAFLD是HBV相关肝癌风险增加的独立危险因素,合并NAFLD使CHB患者罹患肝癌的风险增加了7.3倍。同时,在接受NAs药物治疗并出现病毒学应答的CHB患者中,合并NAFLD的患者发生肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的风险亦显著增加^[29]。一项针对524例CHB患者的回顾性研究^[30]显示,合并NAFLD的患者与单纯CHB患者相比,其不良预后发生率的增加,与入组时的HBV病毒载量无明显相关,表明CHB合并NAFLD预后更差。因此,在临床实践中,对于CHB合并NAFLD的患者,除在需要进行抗病毒治疗和NAFLD相关代谢干预之外,还要密切监测其HCC的患病风险,并在必要时采取积极的防范措施,以降低HCC的发生率。

目前NAFLD在促进CHB相关的肝纤维化、肝硬化和HCC中的作用机制仍不清楚。原因之一是NAFLD可能会加重HBV感染所导致的炎症和纤维化损伤。例如,受损的肝细胞可能会释放出炎症细胞因子[例如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)],导致肝星状细胞的活化和增殖,进而引起肝纤维化和肝硬化^[12]。同样,IL-6和TNF- α 也可通过JNK/核转录因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)和酪氨酸蛋白激酶(Janus activated kinase, JAK)/转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路促进HCC的发展。此外,NAFLD相关的脂毒性也可能是导致HCC的原因之一^[31]。NAFLD相关的脂毒性可以引起内质网应激:环磷酸

腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 反应元件结合蛋白 H (responsive element-binding protein H, CREBH) 的激活造成原癌基因的表达和肝细胞的过度增殖, 对促进 HCC 的发生具有关键作用。不饱和脂肪酸还可通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) /NF- κ B 复合物, 导致肝细胞内的抑癌基因 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 受抑制, 进而促进 HCC 的发生^[32]。总体来说, 炎性反应和氧化应激可改变肝脏内微环境, 加速肝硬化和 HCC 的进展。因此, 尽管学术界在合并 NAFLD 对 CHB 患者抗病毒治疗效果的影响上有一定争议, 但在合并 NAFLD 对 HBV 感染者预后的影响上观点却十分一致, 即合并 NAFLD 的 CHB 患者更容易发生疾病进展 (成为肝硬化和/或肝癌)。

7 总结与展望

HBV 感染合并 NAFLD 对疾病的影响及机制目前尚不十分明确, 现有研究在合并 NAFLD 对 HBV 感染的疾病进展及抗病毒治疗效果的影响方面争议较大。当前国际上相关指南对于 HBV 感染合并 NAFLD 的诊断与治疗尚无明确的规定。由于此类患者不断增多, 该领域的研究热度也在不断升温, 尤其是合并 NAFLD 对 CHB 患者抗病毒治疗效果的影响已成为目前慢性乙型肝炎治疗领域的研究热点。我国最新版的《慢性乙型肝炎防治指南 (2022 年版)》^[33] 也将“探索合并其他疾病如脂肪肝、糖尿病等对 HBV 感染者

抗病毒治疗效果及 HCC 发生的影响”列为尚待研究和解决的临床问题。然而, 目前已发表的关于 HBV 感染合并 NAFLD 的基础研究还十分有限, 未来还需要开展此方向的基础研究, 并使之与现有临床研究结果相结合, 以阐明 NAFLD 与 HBV 感染之间的相互作用机制, 为疾病的临床诊断和治疗提供依据。尤其是对于合并 NAFLD 的 CHB 患者, 希望能通过采用个性化、更优化的抗病毒治疗方案, 以进一步提高临床治愈率, 改善其预后。此外, 随着对疾病认识的不断深入和临床证据的增加, 目前也迫切需要制订关于 HBV 感染合并 NAFLD 相关诊治指南和共识, 为疾病的管理和治疗提供科学依据。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

Benedick Jun Er CHIN、SON Peng 负责文献检索和论文写作; 郭斯敏参与选题设计; 郭斯敏、王俊青、Benedick Jun Er CHIN、SON Peng、张亦凡参与论文修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

This study information was retrieved by Benedick Jun Er CHIN and SON Peng. The topic selection and design were carried out by GUO Simin. The manuscript was revised by GUO Simin, WANG Junqing, Benedick Jun Er CHIN, SON Peng and ZHANG Yifan. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-10-31
- Accepted: 2023-11-30
- Published online: 2023-12-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014. e1.
- [2] World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. Web annex 1: key data at a glance[EB/OL]. [2023-10-30]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342808/9789240030985-eng.pdf>.
- [3] YOUNOSSI Z M, KOENIG A B, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84.
- [4] SHI Y W, YANG R X, FAN J G. Chronic hepatitis B infection with concomitant hepatic steatosis: current evidence and opinion[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(26): 3971-3983.
- [5] ZHONG G C, WU Y L, HAO F B, et al. Current but not past hepatitis B virus infection is associated with a decreased risk of nonalcoholic fatty liver disease in the Chinese population: a case-control study with propensity score analysis[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(7): 842-852.
- [6] HUANG J, JING M, WANG C, et al. The impact of hepatitis B virus infection status on the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(8): 1191-1197.
- [7] BACAŞIZ F, GÖKCAN H, AKDOĞAN M, et al. Role of hepatosteatosis in HBsAg seroconversion in HBsAg-negative chronic hepatitis B patients[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(12): e14899.
- [8] LIU L, LI H, ZHANG Y, et al. Hepatitis B virus infection combined with nonalcoholic fatty liver disease: interaction and prognosis[J]. *Heliyon*, 2023, 9(1): e13113.
- [9] HU D, WANG H, WANG H, et al. Non-alcoholic hepatic steatosis attenuates hepatitis B virus replication in an HBV-immunocompetent mouse model[J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(5): 438-446.



- [10] CEYLAN B, ARSLAN F, BATIREL A, et al. Impact of fatty liver on hepatitis B virus replication and virologic response to tenofovir and entecavir[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2016, 27(1): 42-46.
- [11] 郑伟, 潘宏义, 吴青青, 等. 慢性乙型肝炎合并脂肪肝变性患者的临床及病理特征分析[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(2): 87-92.
- ZHENG W, PAN H Y, WU Q Q, et al. Analysis of clinical and pathological features of chronic hepatitis B patients with hepatic steatosis[J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*, 2019, 12(2): 87-92.
- [12] ZHANG J, LIN S, JIANG D, et al. Chronic hepatitis B and non-alcoholic fatty liver disease: conspirators or competitors? [J]. *Liver Int*, 2020, 40(3): 496-508.
- [13] HE W, REBELLO O, SAVINO R, et al. TLR4 triggered complex inflammation in human pancreatic islets[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(1): 86-97.
- [14] RIUS-PÉREZ S, TORRES-CUEVAS I, MILLÁN I, et al. PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1452696.
- [15] PICCININ E, VILLANI G, MOSCHETTA A. Metabolic aspects in NAFLD, NASH and hepatocellular carcinoma: the role of PGC1 coactivators[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 160-174.
- [16] SHLOMAI A, PARAN N, SHAUL Y. PGC-1 α controls hepatitis B virus through nutritional signals[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(43): 16003-16008.
- [17] HUI R W H, SETO W K, CHEUNG K S, et al. Inverse relationship between hepatic steatosis and hepatitis B viremia: results of a large case-control study[J]. *J Viral Hepat*, 2018, 25(1): 97-104.
- [18] KANDA T, MATSUOKA S, YAMAZAKI M, et al. Apoptosis and non-alcoholic fatty liver diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(25): 2661-2672.
- [19] ESLAM M, VALENTI L, ROMEO S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(2): 268-279.
- [20] ESLAM M, MANGIA A, BERG T, et al. Diverse impacts of the rs58542926 E167K variant in *TM6SF2* on viral and metabolic liver disease phenotypes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 34-46.
- [21] KIM D S, JEON M Y, LEE H W, et al. Influence of hepatic steatosis on the outcomes of patients with chronic hepatitis B treated with entecavir and tenofovir[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2019, 25(3): 283-293.
- [22] MAK L Y, HUI R W, FUNG J, et al. Diverse effects of hepatic steatosis on fibrosis progression and functional cure in virologically quiescent chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4): 800-806.
- [23] 高红伟, 毛重山, 张淑凤, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病的效果观察[J]. *中国实用医刊*, 2020, 47(22): 85-88.
- GAO H W, MAO C S, ZHANG S F, et al. Efficacy of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B complicated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Chinese Journal of Practical Medicine*, 2020, 47(22): 85-88.
- [24] LI J, RUI F, GARCIA E, et al. Antiviral therapy response in chronic hepatitis B patients with and without fatty liver: a systematic review and meta-analysis[C/OL]. *Proceedings of the 32th APASL 2023, Taipei, China, February 15-19, 2023*[2023-10-30]. <https://www.apasl2023.tw/#/page/ABSTRACT%20BOOK>.
- [25] MAK L Y, SETO W K, HUI R W, et al. Fibrosis evolution in chronic hepatitis B e antigen-negative patients across a 10-year interval[J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(7): 818-827.
- [26] SHARIF A, ABBAS Z, AHMED S, et al. Effect of non-alcoholic fatty liver disease on transaminase levels and transient elastography in patients with chronic hepatitis B[J]. *Cureus*, 2019, 11(10): e5995.
- [27] HU D, DIAO Y, WANG H, et al. Clinical features and severity of non-obese nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis B[C/OL]. *Proceedings of the 32th APASL 2023, Taipei, China, February 15-19, 2023*[2023-10-30]. <https://www.apasl2023.tw/#/page/ABSTRACT%20BOOK>.
- [28] CHAN A W, WONG G L, CHAN H Y, et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(3): 667-676.
- [29] CHO H, CHANG Y, LEE J H, et al. Radiologic nonalcoholic fatty liver disease increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with suppressed chronic hepatitis B[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2020, 54(7): 633-641.
- [30] PELEG N, ISSACHAR A, SNEH ARBIB O, et al. Liver steatosis is a strong predictor of mortality and cancer in chronic hepatitis B regardless of viral load[J]. *JHEP Rep*, 2019, 1(1): 9-16.
- [31] ZHANG N, WANG Y, ZHANG J, et al. N-glycosylation of CREBH improves lipid metabolism and attenuates lipotoxicity in NAFLD by modulating PPAR α and SCD-1[J]. *FASEB J*, 2020, 34(11): 15338-15363.
- [32] VINCIGUERRA M, CARROZZINO F, PEYROU M, et al. Unsaturated fatty acids promote hepatoma proliferation and progression through downregulation of the tumor suppressor PTEN[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(6): 1132-1141.
- [33] 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, 15(6): 401-427.
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022)[J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*, 2022, 15(6): 401-427.

[本文编辑] 包玲