

血清瘦素水平与丙型病毒性肝炎相关性的 Meta 分析



张琼元¹, 徐萱², 罗美², 左国伟³, 薛建江¹, 邱景富²

1. 重庆医科大学第四临床学院(重庆 400016)

2. 重庆医科大学公共卫生学院(重庆 400016)

3. 重庆医科大学检验医学院(重庆 400016)

【摘要】 目的 系统评价血清瘦素水平与丙型病毒性肝炎(HCV)的相关性。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、Web of Science、CNKI、CBM、VIP 和 WanFang Data 数据库, 搜集有关血清瘦素水平与 HCV 相关的病例-对照研究, 检索时间均为建库至 2017 年 7 月。由 2 名研究者独立进行文献筛选、资料提取并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 11 个研究, 包括 1 115 例患者。Meta 分析结果显示, HCV 组的血清瘦素水平高于健康人群[SMD=0.68, 95%CI (0.44, 0.91), $P<0.000\ 01$], 亚组分析结果显示, 检测方法采用 RIA、人群为欧洲人群的丙型病毒性肝炎患者的血清瘦素水平更高, 且女性血清瘦素水平高于男性($P<0.000\ 01$)。结论 血清瘦素水平与 HCV 相关, 且女性血清瘦素水平高于男性。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论仍需要开展更多高质量大样本研究来验证。

【关键词】 血清瘦素; 丙型病毒性肝炎; 系统评价; Meta 分析; 病例-对照研究

The association between serum leptin levels and hepatitis C: a meta-analysis

ZHANG Qiongyuan¹, XU Xuan², LUO Mei², ZUO Guowei³, XUE Jianjiang¹, QIU Jingfu²

1. Department of Clinical Laboratory, the University Town Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, P.R. China

2. School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, P.R. China

3. School of LabMed, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, P.R. China

Corresponding author: XUE Jianjiang, Email: jianjiangxue@126.com; QIU Jingfu, Email: jfqi@126.com

【Abstract】 **Objective** To systematically review the association between serum leptin level and hepatitis C. **Method** PubMed, EMbase, Web of Science, CNKI, CBM, VIP and WanFang Data databases were electronically searched to collect case-control studies on the association between serum leptin level and hepatitis C from 2007 to July, 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies, then, meta-analysis was performed by using Stata 12.0 software. **Results** A total of eleven studies including 1 115 patients were included. The results of meta-analysis showed the serum leptin level was higher in hepatitis C patients group than in healthy people group (SMD=0.68, 95%CI 0.44 to 0.91, $P<0.000\ 01$). The results of subgroup analysis showed that, in hepatitis C patients whose serum leptin levels detected by RIA and European population, serum leptin levels were higher. Women had higher serum leptin levels than men in hepatitis C patients ($P<0.000\ 01$). **Conclusion** Serum leptin level was associated with hepatitis C and the serum leptin level of female was higher than that of male. Due to limited quantity and quality of the included studies, more high quality studies are needed to verify above conclusions.

【Key words】 Serum leptin; Hepatitis C; Systematic review; Meta-analysis; Case-control study

DOI: 10.7507/1672-2531.201709036

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 31071093、31170129、31200064); 重庆市渝中区科技规划项目基金(编号: 20140119)

通信作者: 薛建江, Email: jianjiangxue@126.com; 邱景富, Email: jfqi@126.com

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是慢性肝病的危险因素^[1]。据世界卫生组织估计, HCV 感染影响了 1.3 亿~1.5 亿人口, 约占世界人口的 2%~3%^[2]。在 HCV 感染的基础上, 可进一步导致肝硬化或肝细胞癌^[3], 也可引起与代谢疾病密切相

关的代谢变化,从而影响人的生命质量^[4]。

瘦素 (Leptin) 主要是白色脂肪组织产生的蛋白质激素,其前体由 167 个氨基酸残基组成^[5]。其作为下丘脑的中心代谢调节激素,具有广泛的作用,能抑制食欲,减少能量摄入,增加能量消耗,抑制脂肪合成^[6]。它由肥胖基因 (ob 基因) 编码,已有研究表明,大鼠的 ob 基因缺失,体重会显著增加^[7]。瘦素可通过激活 HSCs 直接促进纤维形成,间接通过 TGF β 1 上调激活 Kupffer 细胞、巨噬细胞和窦状内皮细胞^[8,9]。有证据表明肝损伤与血清瘦素水平相关。近年来,有众多学者研究了丙型病毒性肝炎和血清瘦素水平之间的关系,但研究结果一直存在分歧,结论并不确切。因此,本研究收集全世界已发表的丙型病毒性肝炎和血清瘦素水平的病例对照研究进行系统评价,旨在阐明丙型病毒性肝炎与血清瘦素水平的关联,为疾病防治和预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 病例-对照研究。

1.1.2 研究对象 已经确诊为丙肝的患者,国籍、种族、年龄不限。

1.1.3 暴露因素 血清瘦素水平。

1.1.4 结局指标 血清瘦素的表达水平和 HCV 的相关性。

1.1.5 排除标准 ① 未明确诊断为丙肝或合并多种疾病; ② 重复报道或存在数据雷同情况下只选择最新最全的数据; ③ 相关指标不完整,且与联系作者之后未获得所需数据; ④ 包含摘要、病例报告、评论、评论文章、信件和动物研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、Web of Science、Ovid、CNKI、CBM、VIP 和 WanFang Data 数据库,搜集有关血清瘦素水平与 HCV 关系的病例-对照研究,检索时间均为建库至 2017 年 7 月。同时手工检索纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。英文检索词包括: Leptin、ob gene product、obese protein、HCV、hepatitis C virus 等; 中文检索词包括: 瘦素、瘦素受体、丙型病毒性肝炎、丙型肝炎病毒、丙肝。以 PubMed 为例,其具体检索方法见框 1。

1.3 文献筛选、资料提取与偏倚风险评价

由 2 名研究员 (张琼元和徐萱) 使用 EndNote 软件独立筛选文献,提取资料并交叉核对,并采用 NOS 量表对纳入研究进行偏倚风险评价^[10]。如有

分歧,则征求第三名研究员 (罗美) 的意见后再确定是否纳入。文献筛选时首先阅读文题和摘要,在排除明显不相关、重复文献和动物试验后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。资料提取的主要内容包括: ① 纳入文献的基本信息: 第一作者、出版年份、来源国家、种族、出版语言; ② 纳入对象的基本特征: 年龄、例数、诊断等; ③ 偏倚风险评价的关键要素; ④ 相关结局指标和结果测量数据。

1.4 统计分析

使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。因纳入研究血清瘦素的检测方法不同,以标准化均数差 (SMD) 为效应指标,同时给出其点估计值及 95%CI。纳入文献的异质性采用 χ^2 检验进行分析 (检验水准为 $\alpha=0.1$),并结合 I^2 值定量判断异质性大小。若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性的来源,并在排除明显临床异质性的因素后,采用随机效应模型进行 Meta 分析,若个研究结果间不存在统计学异质性,则反之。Meta 分析的检验标准设为 $\alpha=0.05$ 。为了评估 Meta 分析结果的稳定性,通过逐一排除每个研究进行敏感性分析,并且使用 Egger 线性回归分析进行发表偏倚检验。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检获得文献 847 篇,通过 EndNote 软件剔除重复文献 453 篇,阅读剩余 394 篇文献的题目和摘要进行初筛,排除 365 篇后,进一步阅读剩余的 29 篇文献,最终纳入 11 个研究^[11-21]。文献筛选流程及结果见图 1。

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 Leptin
#2 ob gene product
#3 ob protein
#4 obese gene product
#5 obese protein
#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7 HCV
#8 hepatitis C
#9 hepatitis C virus
#10 chronic hepatitis C
#11 CHC
#12 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13 #6 AND #12
```

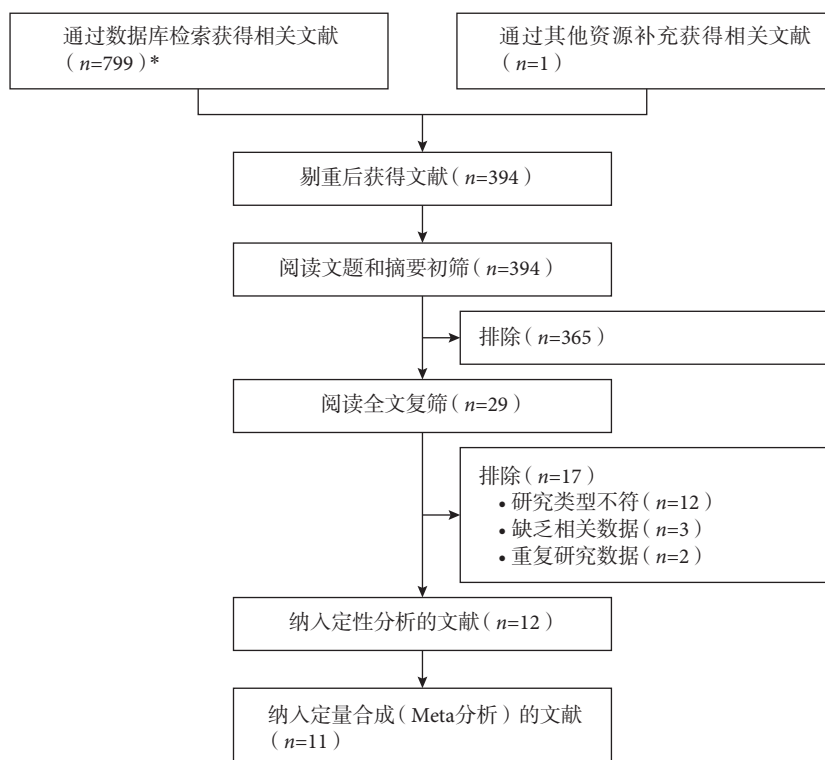


图 1 文献筛选流程及结果

*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=96)、EMbase (n=275)、Web of Science (n=410)、CBM (n=5)、CNKI (n=5)、VIP (n=2)、WanFang Data (n=6)

表 1 纳入研究基本特征及偏倚风险评价结果

纳入研究	国家	例数 (T/C, 例)	性别(男/女, 例)		检测方法	NOS 评分 (分)
			T	C		
Abdel-Razik2016 ^[11]	埃及	447/100	293/154	66/34	ELISA	7
Anty2011 ^[12]	法国	81/44	47/34	21/23	RIA	7
El-Gindy2012 ^[13]	埃及	70/20	59/11	15/5	ELISA	6
González-Reimers2016 ^[14]	西班牙	63/50	38/25	28/22	ELISA	7
Khattab 2012 ^[15]	美国	44/10	-	-	ELISA	7
Tiftikci 2009 ^[16]	土耳其	147/89	115/32	68/21	Luminex xMAP technology	7
付小国2009 ^[17]	中国	41/25	22/19	15/10	ELISA	6
卢莺燕2013 ^[18]	中国	32/35	15/17	20/15	RIA	6
孙树红2007 ^[19]	中国	81/80	41/40	40/40	RIA	6
宋皆金2008 ^[20]	中国	51/24	22/29	10/14	ELISA	6
张仙森2008 ^[21]	中国	58/34	37/21	11/23	RIA	5

T: 病例组; C: 对照组; -: 数据无法获得。

2.2 纳入研究的基本特征及偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征及偏倚风险评价结果见表 1。

2.3 Meta 分析结果

共纳入 11 个研究^[11-21], 包括 1 115 例丙型病毒性肝炎患者和 551 例健康对照。随机效应模型 Meta 分析结果显示, 丙型病毒性肝炎患者的血清瘦素水平高于对照组[SMD=0.68, 95%CI (0.44, 0.91), P<0.000 01] (图 2)。进一步亚组分析结果显

示, 检测方法采用 RIA、人群为欧洲人群的丙型病毒性肝炎患者的血清瘦素水平均更高(表 2), 且女性血清素水平高于男性 (P<0.000 01)。

2.4 敏感性分析及发表偏倚

逐一剔除单个研究行敏感性分析, 发现结果稳定(图 3)。进行 Egger 检验以评估发表偏倚, 检验结果 (t=-2.09, P=0.067) 和漏斗图分布均提示均无统计学差异的发表偏倚(图 4)。

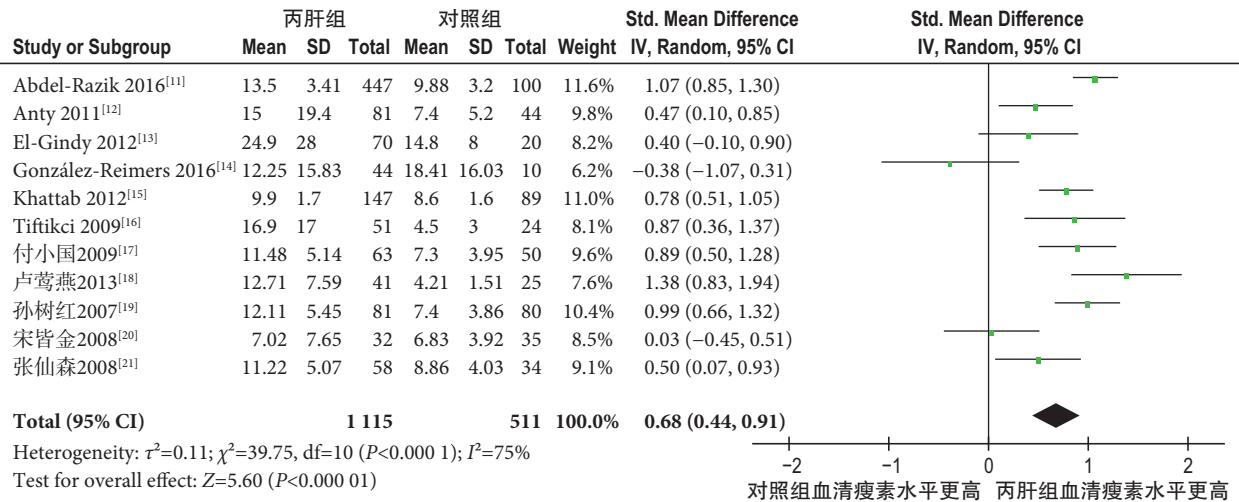


图 2 血清瘦素水平与丙肝关系的 Meta 分析

表 2 亚组分析结果

亚组	纳入研究数	异质性检验		SMD (95%CI)	P 值
		P	I ²		
检测方法					
ELISA	6	<0.001	78%	0.76 (0.38, 1.13)	<0.000 1
RIA	4	0.009	74%	0.52 (0.13, 0.91)	0.009
Luminex xMAP technology	1	-	-	0.78 (0.51, 1.05)	<0.000 01
人种					
欧洲	6	<0.001	78%	0.61 (0.28, 0.94)	0.000 3
亚洲	5	0.002	77%	0.76 (0.36, 1.16)	0.000 2
性别					
男性	5	0.930	0%	4.11 (3.49, 4.72)	<0.000 01
女性	5	0.220	31%	5.34 (4.30, 6.37)	<0.000 01

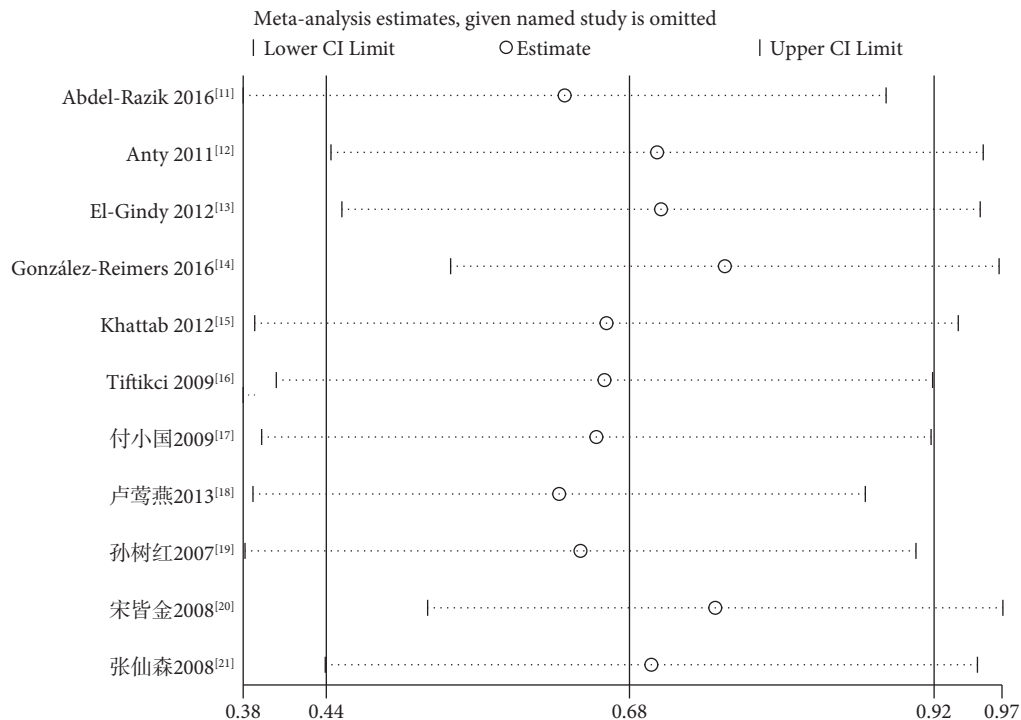


图 3 血清瘦素水平与丙肝关系的敏感性分析结果

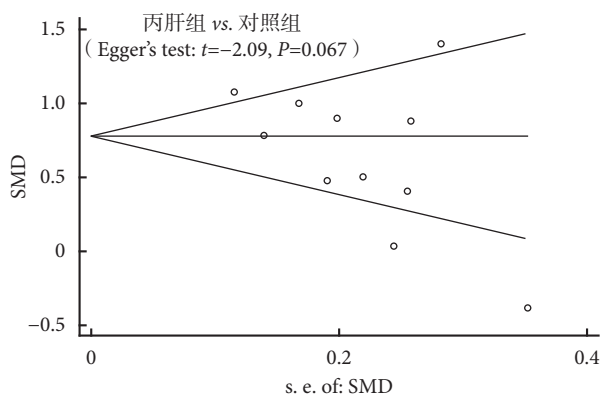


图4 血清瘦素水平与丙肝关系的漏斗图结果

3 讨论

瘦素在脂质代谢中起重要作用,也可影响肝细胞功能及代谢。瘦素作为可以与神经-内分泌免疫系统相互作用的重要介质,在介导T细胞免疫、炎症和感染中起重要作用^[22],如ob/ob小鼠表型。因此越来越多的研究关注肝炎与瘦素的关系。目前有研究发现丙型肝炎患者的血清瘦素水平较低,但是另一些研究并未得出此结论,故血清瘦素与丙型肝炎的关系尚无确切结论。本次Meta分析中纳入11个研究,共有1115例丙肝患者,Meta分析结果显示丙型肝炎血清瘦素水平明显高于对照组,其中女性瘦素水平明显高于男性。亚组分析结果显示,检测方法采用RIA、人群为欧洲人群的丙型肝炎患者的血清瘦素水平均更高

瘦素是循环中稳定的脂肪因子,可在葡萄糖代谢,脂肪及能量代谢中起重要作用^[23]。瘦素可调节胰岛素敏感性,而丙型肝炎病毒感染可影响胰岛素信号,从而导致瘦素水平升高^[24]。与此同时,瘦素水平与男性和女性性别均呈正相关,但女性血清瘦素水平明显高于男性。瘦素作为脂肪因子,其水平可以代表身体脂肪积累和代谢体内平衡的程度^[25]。一般来说,女性身体脂肪百分比高于男性(女性:25%~31%,男性:18%~24%),因此女性瘦素的生理表达水平相对男性较高^[26]。此外,瘦素对免疫功能也有影响,在丙型肝炎中,其对淋巴细胞有明显的促进作用,它通过增强幼稚T细胞的增殖和IL-2的产生使T辅助细胞(Th)朝向Th1表型极化,它也可以上调粘附分子的表达^[27]。因此,瘦素与病毒性肝炎的形成和过程密切相关,其也可作为诊断丙肝的潜在标志物。

本研究的局限性:首先,由于阳性结果的研究

更易发表,导致我们纳入的原始研究中阴性结果缺失,可能限制了本研究结果的可推广性^[28],虽然发表偏倚结果显示不存在发表偏倚,但仍需更多研究验证结果。由于纳入研究来自不同地区,这些个体在身体质量指数、年龄和其他影响因素方面均存在差异,导致不同研究间的异质性较大,这一定程度影响了本研究结果。由于纳入研究采用不同的检测方法、试剂,测试操作者水平不一,这也会影响合并结果的准确性。

总之,血清瘦素水平与丙型肝炎具有相关性,丙型肝炎患者的血清瘦素的水平更高,且女性血清瘦素水平的变化比男性更敏感。受纳入研究质量和数量的限制,上述结论尚需大样本、高质量的研究予以验证。

参考文献

- 1 Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 1989, 244(4902): 359-362.
- 2 Hepatitis C Council of NSW. Hepatitis C: fact sheet. *N S W Public Health Bull*, 2000, 11(4): 63-64.
- 3 Fassio E. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*, 2010, 9(Suppl): 119-122.
- 4 Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(2): 107-115.
- 5 Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 1998, 395(6704): 763-770.
- 6 Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, *et al.* Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301(4): E567-584.
- 7 Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, *et al.* Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med*, 2010, 152(2): 93-100.
- 8 Kukla M, Mazur W, Buldak RJ, *et al.* Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines-visfatin, chemerin and vaspin-in chronic hepatitis. *Mol Med*, 2011, 17(11-12): 1397-410.
- 9 Ding X, Saxena NK, Lin S, *et al.* The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology. *Am J Pathol*, 2005, 166(6): 1655-1669.
- 10 Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- 11 Abdel-Razik A, Mousa N, Abdel-Aziz M, *et al.* Elevated serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C virus genotype 4: not the end of the story. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(3): 313-322.
- 12 Anty R, Marjoux S, Bekri S, *et al.* Plasma carnitine is associated with fatigue in chronic hepatitis C but not in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(8): 961-968.
- 13 El-Gindy EM, Ali-Eldin FA, Meguid MA. Serum leptin level and its association with fatigue in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Arab J Gastroenterol*, 2012, 13(2): 54-57.

- 14 Gonzalez-Reimers E, Lopez-Prieto J, Quintero-Platt G, *et al.* Adipokines, cytokines and body fat stores in hepatitis C virus liver steatosis. *World J Hepatol*, 2016, 8(1): 74-82.
- 15 Khattab MA, Eslam M, Aly MM, *et al.* Association of serum adipocytokines with insulin resistance and liver injury in patients with chronic hepatitis C genotype 4. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(10): 871-879.
- 16 Tiftikci A, Atug O, Yilmaz Y, *et al.* Serum levels of adipokines in patients with chronic HCV infection: relationship with steatosis and fibrosis. *Arch Med Res*, 2009, 40(4): 294-298.
- 17 付小国, 蒋文姣, 秦加巍, 等. 血清瘦素水平、白细胞介素 6 和 ALT 联合检测在丙型肝炎患者中临床意义. *临床与检验*, 2009, 30(7): 703-704.
- 18 卢莺燕, 王伟, 周林福, 等. 血清瘦素水平在评估慢性病毒性肝炎肝纤维化程度中的意义. *浙江医学*, 2013, 35(12): 1150-1152.
- 19 孙树红, 兰翠霞, 孙冰梅, 等. 病毒性肝炎及脂肪肝患者血清瘦素的测定. *标记免疫分析与临床*, 2007, 14(2): 65-67, 75.
- 20 宋皆金, 周国平. 慢性丙型肝炎患者血清 leptin 含量与 HA、PⅢP 水平的相关分析. *放射免疫学杂志*, 2008, 21(3): 217-219.
- 21 张仙森, 方年, 张欣. 血清瘦素水平和外周血 B 细胞及 T 细胞亚群水平与丙型肝炎致肝功能损害的相关性. *临床医学*, 2008, 28(3): 114-115.
- 22 Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(5): 911-919, 920.
- 23 Hajri T, Gharib M, Kaul S, *et al.* Association between adipokines and critical illness outcomes. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, 83(3): 507-519.
- 24 Cao D, Cai C, Ye M, *et al.* Differential metabonomic profiles of primary hepatocellular carcinoma tumors from alcoholic liver disease, HBV-infected, and HCV-infected cirrhotic patients. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 53313-53325.
- 25 Chang ML, Hsu CM, Tseng JH, *et al.* Plasminogen activator inhibitor-1 is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease whereas leptin and adiponectin vary between genders. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(2): 329-336.
- 26 Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, *et al.* The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: the heritage family study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, 26(6): 789-796.
- 27 Mabry-Hernandez I, Blackmer S. Screening for hepatitis C virus infection in adults. *Am Fam Physician*, 2014, 90(6): 405-406.
- 28 Jiang S, Song K, Feng S, *et al.* Association between serum leptin levels and peritoneal dialysis: a meta-analysis. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1): 300-308.
- 29 Chang ML, Hsu CM, Lin CH, *et al.* The Evolving interplay among abundant adipokines in patients with hepatitis C during viral clearance. *Nutrients*, 2017, 9(6): E570.
- 30 Fabregas BC, Vieira EL, Moura AS, *et al.* A follow-up study of 50 chronic hepatitis C patients: adiponectin as a resilience biomarker for major depression. *Neuroimmunomodulation*, 2016, 23(2): 88-97.

收稿日期: 2017-09-07 修回日期: 2017-12-07
本文编辑: 樊斯斯