

· 论著 ·

甘油三酯血糖指数及HOMA-IR与慢性乙型肝炎患者肝纤维严重程度的相关性分析

李占霞*

濮阳市人民医院检验科(河南 濮阳 457000)

【摘要】目的 在慢性乙型肝炎(CHB)患者中分析并比较甘油三酯血糖(TyG)指数及HOMA-IR与肝纤维化严重程度的相关性。**方法** 选取我院感染科2018年1月至2021年12月收治及门诊就诊的600例CHB患者为研究对象, 根据实时剪切波弹性成像检查的肝脏硬度值 (LSM)分为S0S1组(n=184)、S2组(n=145)、S2S3组(n=128)和≥S3组(n=143)。测定所有入选者的空腹血糖、空腹胰岛素、甘油三酯等, 计算TyG指数和HOMA-IR。**结果** 与S0S1组相比, S2组、S2S3组和≥S3组TyG指数和HOMA-IR均升高, 差别均有统计学意义($P<0.05$), 并且随着肝纤维化严重程度的增加, TyG指数和HOMA-IR逐渐升高; Pearson相关分析提示, 在CHB患者中, LSM 与TyG指数($r=0.289$, $P<0.001$)和HOMA-IR($r=0.283$, $P<0.001$)均呈正相关; 多元Logistic回归分析提示, TyG指数和HOMA-IR均是肝纤维化严重程度的独立危险因素; ROC曲线分析提示TyG指数对CHB患者发生肝纤维化的预测效能大于HOMA-IR, 当TyG指数大于5.33时, 其预测肝纤维化发生的敏感度为 79.8%, 特异度为 63.6%。**结论** TyG指数与CHB患者肝纤维化严重程度密切相关, 其对CHB患者发生肝纤维化的预测价值优于HOMA-IR。

【关键词】 甘油三酯血糖指数; HOMA-IR; 肝纤维化; 慢性乙型肝炎

【中图分类号】 R512.6+2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.10.024

The Association of Triglyceride Glycemic Index and HOMA-IR with the Severit of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Heatitis B

LI Zhan-xia*

Clinical Laboratory,Puyang People's Hospital, Puyang 457000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate and compare the association of triglyceride glucose (TyG) index and HOMA-IR with the severity of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B (CHB). **Methods** A total of 600 CHB patients were enrolled as study subjects by the department of infectious diseases in our hospital from January 2018 to December 2021 and they were divided into the S0S1 group (n =184), S2 group (n=145), S2S3 group (n=128) and ≥S3 group (n=143) according to the liver stiffness measurement (LSM) examined by the SWE. Fasting blood glucose, fasting insulin and triglyceride were determined in all subjects. The TyG index and HOMA-IR were calculated. **Results** Compared with the S0S1 group, the TyG index and HOMA-IR were both increased in the S2 group, S2S3 group and ≥S3 group ($P<0.05$). Moreover, the TyG index and HOMA-IR were gradually increased with the increase in the severity of liver fibrosis. Pearson correlation analysis showed that LSM was positively correlated with the TyG index ($r=0.289$, $P<0.001$) and HOMA-IR ($r=0.283$, $P<0.001$) in CHB patients. Multiple Logistic regression analysis indicated that the TyG index and HOMA-IR were independent risk factors for the severity of liver fibrosis. ROC curve analysis suggested that TyG index was more effective than HOMA-IR in predicting the liver fibrosis in CHB patients. When the cut-off value of TyG index was 5.33, the sensitivity and specificity of TyG index for predicting liver fibrosis were 78.80% and 69.20% respectively. **Conclusion** The TyG index is closely related to the severity of liver fibrosis in CHB patients, and its predictive value of liver fibrosis in CHB patients is superior to HOMA-IR.

Keywords: Triglyceride Glucose Index; HOMA-IR; Liver Fibrosis; Chronic Hepatitis B

慢性乙型肝炎(CHB)是由于感染乙型肝炎病毒(HBV)引起, 慢性乙型肝炎长期不愈, 反复发作, 肝脏中的纤维结缔组织增殖, 但其降解活性相对或绝对不足, 大量细胞外基质沉积形成肝纤维化, 早期肝纤维化是可逆的, 如不加以干预, 可进展为肝硬化甚至肝癌, 因此研究慢性乙型肝炎纤维化致病及进展的危险因素一直是国内外学者密切关注的话题。除HBV持续感染及肝脏慢性炎症会引发肝纤维化进程外, 代谢指标尤其是胰岛素抵抗在肝纤维化进展中发挥重要的作用, Kim JH等在CHB患者中研究发现, 稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)与肝细胞癌患病风险密切相关, 特别是对于没有明显代谢异常的患者, HOMA-IR可作为评估CHB患者肝细胞癌患病风险的有用工具^[1]; 刘大风在CHB患者中研究发现, HOMA-IR是肝纤维化的重要影响因素^[2-5]; 本研究旨在分析胰岛素抵抗指标(TyG指数、HOMA-IR)与CHB患者肝纤维化严重程度的相关性, 进一步奠定了胰岛素抵抗在CHB患者肝纤维化进程中的重要作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析我院2018年1月至2021年12月就诊的600例慢性乙型肝炎患者资料, 诊断慢性乙型肝炎标准参照慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)^[6]。排除标准: 其他肝脏疾病; 恶性肿瘤、糖尿病、心脑血管疾病、严重肝肾功能不全、妊娠哺乳期女性等; 近期使用改善胰岛素敏感性的药物如二甲双胍。该研究得到所有研究对象的知情同意。

1.2 临床指标检测 由感染科专科护士按照标准测定所有入选者的身高、体重及血压; 抽取所有入选者的空腹肘部静脉血用于临床指标测定; 采用全自动血液细胞分析仪(XN-9000)血常规; 采用LABOSPECT008AS型 全自动生化分析仪测定生化指标包括空腹血糖、血脂、肝功能等; 采用ABBOTT ARCHITECT i2000自动发光免疫分析仪测量空腹胰岛素水平; $HOMA-IR = \text{空腹血糖}(\text{mmol/L}) \times \text{空腹胰岛素}(\mu\text{U/mL}) / 22.5$; $TyG \text{ 指数} = \ln [\text{空腹甘油三酯}(\text{mg/dl}) \times \text{空腹血糖}(\text{mg/dl}) / 2]$ ^[7]。

【第一作者】 李占霞, 主管技师, 主要研究方向: 临床医学检验。E-mail: huyunx199202@163.com

【通讯作者】 李占霞

1.3 肝纤维化严重程度评估 美国飞利浦公司的EPIQ5全数字化超声诊断仪评估CHB患者肝纤维化严重程度，由检验丰富的B超医生参照产品说明书规范操作，对每个CHB患者均进行连续有效测量5次，取中位数为最终测定数据，以肝脏硬度值 (LSM)表示，根据LSM值将CHB患者分为：S0S1组(LSM<7.3 Kpa)、S2组(LSM 7.3~9.7 Kpa)、S2S3组(LSM 9.7~12.4 Kpa)、S3S4组(LSM 12.4~17.5 Kpa)和S4组(LSM ≥17.5 Kpa)^[8]。S0S1为无纤维化，S2为轻度纤维化，S2S3为中度纤维化，S3S4为重度纤维化；S4为早期肝硬化。

1.4 统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件处理数据，计量资料用均数±标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析；计数资料以n与%表示，组间比较用卡方检验；采用Pearson相关分析TyG指数、HOMA-IR与肝硬度值关系；采用Logistic回归分析TyG指数、HOMA-IR与肝纤维化严重程度的关系；ROC曲线分析法比较TyG指数和HOMA-IR预测肝纤维化的价值；P<0.05表示统计学有差异。

2 结 果

2.1 各组一般资料、临床指标、HOMA-IR和TyG指数的比较与S0S1组相比，S2组、S2S3组和≥S3组甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、空腹胰岛素、TyG指数、HOMA-IR、谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)均升高，而血小板计数(PLT)降低，差别均有统计学意义(P<0.05)，并且随着肝纤维化严重程度的增加，TG、TC、空腹胰岛素、TyG指数、HOMA-IR、ALT和AST呈上升趋势，而PLT呈下降趋势；各组间年龄、收缩压、舒张压和BMI无差异(见表1)。

2.2 LSM与HOMA-IR、TyG指数及其他变化的相关性 Pearson

相关分析提示，在CHB患者中，LSM与FBG(r=0.187, P=0.011)、TG (r=0.274, P<0.001)、TC(r=0.270, P<0.001)、LDL-C(r=0.245, P=0.009)、空腹胰岛素(r=0.280, P<0.001)、TyG指数(r=0.289, P<0.001)、HOMA-IR(r=0.283, P<0.001)、ALT(r=0.294, P<0.001)和AST(r=0.291, P<0.001)呈正相关，与PLT(r=-0.288, P<0.001)和HDL-C(r=-0.268, P=0.005)呈负相关，而与年龄、收缩压、舒张压和BMI无明显关系。

2.3 多元Logistic回归分析TyG指数与肝纤维化严重程度的关系 以肝纤维化严重程度为因变量(无纤维化=0、轻中度纤维化=1，重度纤维化或肝硬化=3)，以TyG指数为自变量进行多元Logistic回归分析，结果提示校正PLT、TC、空腹胰岛素等影响因素后，TyG指数仍然是轻中度纤维化(OR=2.887, 95%CI 2.431-3.207, P<0.001)和重度纤维化或肝硬化(OR=3.012, 95%CI 2.675-3.828, P<0.001)的独立危险因素(见表2)。

2.4 多元Logistic回归分析HOMA-IR与肝纤维化严重程度的关系 以肝纤维化严重程度为因变量(无纤维化=0、轻中度纤维化=1，重度纤维化或肝硬化=3)，以HOMA-IR为自变量进行多元Logistic回归分析，结果提示校正PLT、TC、TG等影响因素后，HOMA-IR仍然是轻中度纤维化(OR=2.083, 95%CI 1.463-2.389, P=0.005)和重度纤维化或肝硬化(OR=2.211, 95%CI 1.848-2.675, P=0.008)的独立危险因素(见表3)。

2.5 ROC曲线分析并比较TyG指数和HOMA-IR预测肝纤维化的价值 ROC曲线分析提示，TyG指数对CHB患者预测肝纤维化发生的曲线下面积为0.751(95%CI 0.728-0.774, P<0.001)，大于HOMA-IR预测CHB患者发生肝纤维化的曲线下面积0.703(95%CI 0.677-0.729, P<0.001)。当TyG指数截断值取5.33时预测价值最高，敏感度为 79.8%，特异度为 63.6% (见图1)。

表1 各组一般资料、临床指标、HOMA-IR和TyG指数的比较

	S0S1组(n=184)	S2组(n=145)	S2S3组(n=128)	≥S3组(n=143)
年龄(岁)	45.32±5.54	46.01±6.18	45.87±4.49	46.11±5.94
收缩压(mmHg)	122.26±5.94	123.02±4.84	123.11±6.41	122.88±6.01
舒张压(mmHg)	73.67±3.87	72.95±4.04	73.91±3.94	72.74±4.15
BMI (kg/m²)	23.69±2.95	23.11±2.88	23.20±2.17	23.07±2.80
PLT(×10 ⁹ /L)	228.57±16.73	214.05±10.44 a	200.28±11.31 a, b	173.25±10.97 a, b, c
FBG (mmol/l)	4.64±0.52	4.66±0.47	5.02±0.49a, b	5.44±0.45 a, b, c
TG (mmol/l)	1.03±0.31	1.12±0.34 a	1.68±0.51 a, b	2.04±0.87 a, b, c
TC (mmol/l)	4.92±0.81	4.41±0.63a	4.09±0.55 a, b	3.78±0.32 a, b, c
HDL-C (mmol/l)	1.89±0.42	1.80±0.37	1.40±0.27 a, b	1.06±0.28 a, b, c
LDL-C (mmol/l)	2.56±0.69	2.51±0.44	2.23±0.39 a, b	1.99±0.30 a, b, c
空腹胰岛素(μU/mL)	7.83±0.99	10.05±1.04 a	13.24±1.51 a, b	16.66±2.83 a, b, c
TyG指数	3.24±0.37	4.41±0.39 a	5.85±0.55 a, b	6.11±0.84 a, b, c
HOMA-IR	1.58±0.37	2.06±0.43 a	2.94±0.51 a, b	4.03±0.89 a, b, c
ALT (U/L)	65.34±4.88	72.11±4.69 a	76.54±3.97 a, b	87.23±6.10 a, b, c
AST (U/L)	42.51±3.72	51.08±3.94 a	60.75±4.12 a, b	71.22±5.96 a, b, c

注：与S0S1组比较，^aP<0.05；与S2组比较，^bP<0.05；与S2S3组比较，^cP<0.05。

表2 多元Logistic回归分析TyG指数与肝纤维化严重程度的关系

模型	轻中度纤维化						重度纤维化或肝硬化					
	B	S.E	Wald	OR	95%CI	P	B	S.E	Wald	OR	95%CI	P
1	1.213	0.091	176.890	3.365	2.814-3.992	<0.001	1.331	0.100	178.562	3.784	3.113-4.256	<0.001
2	1.060	0.088	146.108	2.887	2.431-3.207	<0.001	1.103	0.061	331.726	3.012	2.675-3.828	<0.001

模型1：未校正。模型2：校正PLT、TC、HDL-C、LDL-C、空腹胰岛素、ALT、AST。

表3 多元Logistic回归分析HOMA-IR与肝纤维化严重程度的关系

模型	轻中度纤维化						重度纤维化或肝硬化					
	B	S.E	Wald	OR	95%CI	P	B	S.E	Wald	OR	95%CI	P
1	0.977	0.142	47.613	2.657	2.013-2.997	<0.001	1.053	0.081	167.001	2.866	2.443-3.208	<0.001
2	0.734	0.180	16.571	2.083	1.463-2.389	0.005	0.793	0.092	75.195	2.211	1.848-2.675	0.008

模型1：未校正。模型2：校正PLT、TC、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST。

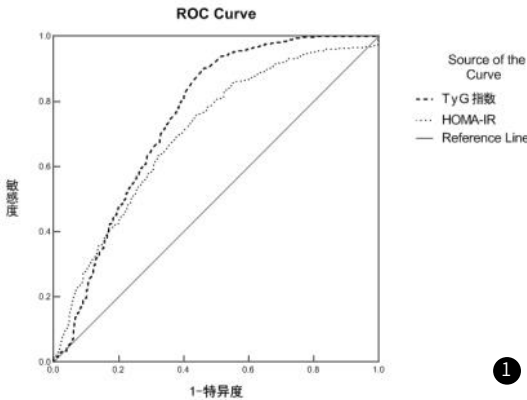


图1 ROC曲线分析TyG指数和HOMA-IR对肝纤维化的预测价值

3 讨论

慢性肝脏疾病因其发病率较高、经济负担重、严重影响患者生活质量等原因，已经成为一项全球性的重要公共卫生问题，HBV感染是慢性肝脏疾病最重要的原因，我国是HBV感染的高发地区，在中国约有9700万人是HBV携带者，其中至少有2000万人遭受活动性慢性HBV感染，单独或合并肝脏肝硬化和/或肝细胞癌^[9]，慢性乙型肝炎(CHB)发生肝硬化或肝癌是其死亡的主要原因，相关资料统计显示，我国每年有超过30万人死于慢性乙型肝炎(CHB)^[10]。

肝脏是代谢指标如血糖、血脂、胰岛素分解与代谢的重要器官，当肝脏组织和功能受损时，可出现糖脂代谢紊乱，研究发现，CHB患者糖尿病的发病风险升高^[11]，并且糖尿病增加CHB患者肝细胞癌的发病风险^[12]；当肝细胞受损时，肝细胞表面胰岛素受体的数量和亲和力降低。胰岛素分泌不足而无法正常降低血糖，进而促使高胰岛素血症的形成，同时，肝脏被阻断，无法使胰岛素拮抗剂失活，导致胰岛素抵抗。李晓红等研究发现，伴胰岛素抵抗者组织中IRS-1蛋白表达及其酪氨酸磷酸化程度降低，胰岛素信号传导受阻^[13]；胰岛素抵抗不仅是代谢性疾病如糖尿病、非酒精性脂肪性肝病发病的重要环节，同时在CHB的肝纤维化进程中发挥一定的作用，戈荧等分析279例2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者HOMA-IR对肝纤维化的影响，结果提示HOMA-IR越高，其反应胰岛素抵抗的严重程度更深，对肝纤维化具有更高的预测效能，故推测CHB患者胰岛素抵抗可促进肝纤维化的进程^[14]；武攸等研究也提示胰岛素抵抗是肝纤维化的独立危险因素^[15]；但是也有研究表明，HBV感染患者的肝纤维化是病毒引起的肝损伤，而不是胰岛素抵抗引起的^[16]；上述研究均使用HOMA-IR来表达胰岛素抵抗。尽管HOMA-IR是临床实践中评估胰岛素抵抗的常用指标，但HOMA-IR的计算需要检测空腹胰岛素水平，空腹胰岛素通常用于糖尿病患者，在普通人群中不适用，为此，一些学者寻求了一种评估胰岛素抵抗的简单方法，即甘油三酯血糖指数(TyG指数)，该指数是根据空腹血糖和甘油三酸酯计算得出的。它与高胰岛素正常血糖钳夹技术有很好的相关性，适合大规模流行病学研究，有研究显示，TyG指数在胰岛素敏感性评估方面较HOMA-IR更优^[17]，目前在CHB患者中研究TyG指数与肝纤维化关系的研究较少，本研究显示，随着CHB患者肝纤维化程度加重，TyG指数呈上升趋势，并且TyG指数与LSM呈正相关，此外，多元Logistic回归分析提示TyG指数是肝纤维化进程中的重要危险因

素；众所周知，HOMA-IR反映的是肝脏胰岛素抵抗，而TyG指数反映肌肉、脂肪等处的外周胰岛素抵抗，故不仅肝脏胰岛素抵抗参与肝纤维化的发生发展，外周胰岛素抵抗也与肝纤维化的进程密切相关，但相关原因与机制尚不明确，还需进一步研究。

本研究对CHB患者发生肝纤维化的预测结果提示TyG指数的曲线下面积较HOMA-IR大，表明TyG指数预测CHB患者发生肝纤维化效能较HOMA-IR更优，当TyG指数大于5.33时，其预测肝纤维化发生的敏感度为79.8%，特异度为63.6%，提示在CHB患者中，TyG指数可作为评估CHB患者发生肝纤维化风险的一项临床标记物。

综上所述，本研究发现，TyG指数与CHB患者肝纤维化严重程度密切相关，并且预测CHB患者发生肝纤维化效能大于HOMA-IR，因此对于TyG指数升高的CHB患者，除了常规抗病毒和抗纤维化治疗外，改善胰岛素敏感性可能是延缓甚至防止肝纤维化发生的治疗靶点。

参考文献

- [1] 张永超, 李威. 糖尿病和非酒精性脂肪性肝病相关肝细胞癌的相互关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(10): 2329-2332.
- [2] 刘大风, 刘亚玲, 王永, 等. 慢乙肝Fibroscan弹性值主要影响因素最佳临界点分析[J]. 成都医学院学报, 2019, 14(4): 421-425, 430.
- [3] 朱雯, 邓婵娟, 代华杰, 等. 胰岛素抵抗指数与非酒精性脂肪性肝病肝纤维化进展程度的相关性研究[J]. 内科理论与实践, 2019, 14(6): 342-348.
- [4] Angoorani P, Heshmat R, Ejtahed HS, et al. Validity of triglyceride-glucose index as an indicator for metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study[J]. Eat Weight Disord, 2018, 23(6): 877-883.
- [5] Zheng R, Du Z, Wang M, et al. A longitudinal epidemiological study on the triglyceride and glucose index and the incident nonalcoholic fatty liver disease[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 262.
- [6] 王贵强, 段钟平, 王福生, 等. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 9-32.
- [7] Zheng R, Du Z, Wang M, et al. A longitudinal epidemiological study on the triglyceride and glucose index and the incident nonalcoholic fatty liver disease[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 262.
- [8] 牛兴杰, 刘志慧, 崔凤梅, 等. 相关炎症指标预测慢性乙型肝炎患者肝纤维化程度的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(5): 703-708.
- [9] 张莹, 聂红明, 汪蓉, 等. 乙型肝炎及其慢性化机制研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(6): 569-573.
- [10] Wu VC, Chen TH, Wu M, et al. Comparison of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in patients with chronic hepatitis B and C: a 13-year nationwide population-based study in Asia[J]. Atherosclerosis, 2018, 269: 178-184.
- [11] 申姗姗, 张青立, 王晓宇, 等. 慢性乙型肝炎肝硬化合并糖尿病临床特点及预后分析[J]. 中国医学工程, 2021, 29(12): 90-92.
- [12] Tan Y, Wei S, Zhang W, et al. Type 2 diabetes mellitus increases the risk of hepatocellular carcinoma in subjects with chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis and systematic review[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 705-713.
- [13] 李晓红, 陈卓, 赵琳, 等. 妊娠期糖尿病患者胎盘组织中趋化素、胰岛素受体底物1、胰岛素受体底物2和磷酸化蛋白激酶B的表达及与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(6): 405-409.
- [14] 戈荧, 颜文盛, 张艳飞. 新诊断糖尿病合并NAFLD患者血清高分子量脂素、HOMA-IR及其比值与肝纤维化的相关性[J]. 肝脏, 2021, 26(12): 1364-1368.
- [15] 武攸, 连明珠, 韩冰, 等. 2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病者葡萄糖目标范围内时间与肝纤维化的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(8): 1753-1758.
- [16] 刘甜, 张伟, 梁俊荣, 等. 慢性乙型肝炎患者病毒载量、PD-L1与肝纤维化及肝组织炎症活动度的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(4): 40-44.
- [17] 张文, 文重远, 解为慈. 利用TyG指数评估胰岛素抵抗及糖尿病的患病风险[J]. 海南医学, 2019, 30(22): 2882-2886.

(收稿日期: 2023-03-25)

(校对编辑: 韩敏求)