

丙型肝炎病毒与2型糖尿病关系的研究

邵清, 成军, 白雪帆

邵清, 成军, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心, 全军病毒性肝炎防治研究重点实验室 北京市 100039
白雪帆, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院感染科 陕西省西安市 710038
国家自然科学基金项目, No. C03011402, No. C30070689, 军队“九、五”科技攻关项目 No.98D063, 军队回国留学人员启动基金项目, No. 98H038, 军队“十、五”科技攻关青年基金项目, No.01Q138, 军队“十、五”科技攻关面上项目, No.01MB135
项目负责人: 成军, 100039, 北京市西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心、全军病毒性肝炎防治研究重点实验室, cj@genetherapy.com.cn
电话: 010-66933391 传真: 010-63801283
收稿日期: 2003-06-24 接受日期: 2003-07-16

邵清, 成军, 白雪帆. 丙型肝炎病毒与2型糖尿病关系的研究. 世界华人消化杂志 2004;12(1):143-145

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/143.asp>

0 引言

1989年应用分子生物学技术发现了丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV), 并证实可导致肝脏慢性疾病^[1, 2], 是输血后肝炎的主要病因. 全世界有1.7亿人感染HCV, 面临肝硬化和肝细胞癌的威胁^[3-6]. 研究表明HCV感染及其所致慢性肝病与糖尿病(diabetes mellitus DM)有明显的相关性, 糖尿病的类型主要是2型糖尿病^[7-12], 尚未发展为糖尿病的患者其糖耐量是减低的^[13-15], 同时糖尿病患者中的HCV感染较高^[16-19]. 应用干扰素治疗丙肝也是糖代谢紊乱的危险因素之一^[20-22].

1 2型糖尿病的病理机制

非胰岛素依赖型糖尿病的产生是重要的胰岛素敏感细胞(肝脏、肌肉和脂肪)对胰岛素产生抵抗, 以及胰岛 β -细胞胰岛素产生相对不足的联合作用的结果. 尽管大多数2型糖尿病患者中, 至少于患病的早期阶段, 可以产生正常数量的胰岛素或者甚至有较高的胰岛素分泌, 但是这还不足以克服组织对胰岛素的抵抗. 胰岛素抵抗是2型糖尿病病理生理的基本组成成分. 但是, 他不是2型糖尿病惟一的缺陷, 他同样可以以较轻的程度存在于其他疾病中, 如肥胖、高血压、动脉硬化性疾病. 2型糖尿病胰岛素抵抗的特征性表现是: 降低了胰岛素刺激肌肉和脂肪组织对葡萄糖进行摄取的能力, 同样也抑制了肝脏产生糖原的能力. 产生胰岛素抵抗的机制牵涉到了体内一定数量生物化学组成成分, 如在靶细胞上的ar-f-2-HS-糖蛋白, PC-1和RAD, 或者在血液中的肿瘤坏死因子- α . 这些物质降低了胰岛素受体的生化功能. 这就意味着细胞内糖原、脂肪、蛋白质合成的降低, 并且将导致对胰岛素敏感的葡萄糖转运子(GLUT)向细胞表面转运的不足. 胰腺 β -细胞产生胰岛素相对不足的机制, 牵涉到了 β -细胞膜表面称为GLUT2的葡萄糖转运子组成成分下调的异常, 这样导致了 β -细胞对葡萄糖失去了敏感性. 尽管在这方面积累起来的有关

知识越来越多, 但是我们现在还不能确切地了解2型糖尿病基本发病机制中的分子和遗传学机制.

2型糖尿病患者的胰岛素分泌有以下特点: (1)大部分2型糖尿病患者中, 在葡萄糖输入之前, 其基础胰岛素水平高于正常人. (2)在2型糖尿病患者中, 迅速的胰岛素分泌阶段缺失, 这就导致不能对抗血糖水平的升高, 这些表明, 在2型糖尿病患者中存在有靶细胞(肝脏、肌肉、脂肪)对胰岛素的抵抗, 以及对葡萄糖敏感的 β -细胞的下调节, 在血糖水平升高时反馈机制不足, 这二者之间的相互作用, 引起了葡萄糖调控方面出现动态缺陷.

胰岛素抵抗是2型糖尿病早期的缺陷, 存在于大多数葡萄糖耐量减低的个体中. 他基本存在于所有的2型糖尿病患者中. 胰岛素抵抗是1种状态, 机体对胰岛素的应答降低, 最主要受累的是肝脏和肌肉.

2 HCV和2型糖尿病

研究表明HCV感染及其所致慢性肝病与糖尿病(diabetes mellitus DM)有明显的相关性, 糖尿病的类型主要是2型糖尿病^[7-11], 尚未发展为糖尿病的患者其糖耐量是减低的^[12-14].

2.1 HCV感染与2型糖尿病发病率的流行病学调查 Arao et al^[7]对日本866例慢性病毒性肝病患者进行了丙型肝炎病毒(HCV)与糖尿病(diabetes mellitus DM)相关性的回顾性研究. 其中707例丙肝和159例乙肝患者, 肝硬化的比例分别是33%和32%, 同时调查459例糖尿病患者的丙肝感染率作为对照. 结果: 丙肝患者DM的发生率20.9% ($P < 0.02$), 高于乙肝患者的11.9%, 肝硬化患者DM的发生率在丙肝患者和乙肝患者分别为30.8%和11.8% ($P < 0.01$). 多变量分析显示II型糖尿病主要与男性和肝硬化相关. 由丙肝导致的肝硬化DM的发生几率是乙肝的3.2倍. 结果显示丙肝与DM的相关性比乙肝更大.

Mehta et al^[8]报道丙肝可以促进糖尿病的发展, 之间的关联在总体水平尚未进行研究, 其生物学机制亦未明. 作者调查了1988-1994年9841名20岁以上的美国成年人, 结果8.4%的人有2型糖尿病, 2.1%的人丙肝抗体阳性. 2型糖尿病发生多的较年长、非白人、高体重指数和较低的社会经济地位, 在确认先前非正规用药的人发生率低. 40岁以上的丙肝患者2型糖尿病的发生率是同年龄非丙肝患者的3倍以上.

2.2 HCV感染与2型糖尿病 Caronia et al^[9]非胰岛素依赖糖尿病(NIDDM)可能与慢性丙肝病毒感染相关. 研究结果提示丙肝病毒相关肝硬化糖尿病的发生率较乙肝病毒相关肝硬化高, 并与Child分级和年龄相关, 丙肝患者胰岛素水平检测结果显示其胰岛素抵抗, 急性胰岛素反应结果提示 β 细胞功能受损, 因此丙肝病毒感染与NIDDM具有明确的相关性.

Perseghin et al^[32]认为外周胰岛素抵抗和肝细胞功能受损是肝硬化中导致糖尿病的2个主要因素, (受体的或受体后的)胰岛素抵抗的机制不清, 但在肝病的病理

和病程中他是1个重要的并发症. 为避免糖尿病的发生而校正胰岛素抵抗状态时, β 细胞的储备是极端重要的, 肝硬化患者中许多因素可导致 β 细胞功能的还原作用. 有一些是发展为糖尿病的倾向性因素如与肝病无关的遗传或环境; 其他一些因素(肝和胰岛过量铁沉积、丙肝病毒感染、肝细胞癌的存在)是肝病依赖的, 并且由于对先前情况的促进, 因此是至关重要的. 肝硬化中糖尿病的高发生率是由发病早期严重的胰岛素抵抗和肝病相关因素使 β 细胞功能受损共同作用的结果.

尽管有许多报道是关于慢性肝病患者糖尿病和糖耐量减低的发生率升高, 但此现象的机制并没有被阐明. Paraschiv et al^[13]研究了30个口服糖耐量试验有变化的丙肝患者的胰腺内分泌特点, 同时研究了20个诊断肝病后发展为糖尿病的丙肝患者. 发现丙肝患者的血浆胰岛素和C肽是降低的, 提示胰岛素分泌功能的缺损是导致糖耐量减低和进展为明确糖尿病的主要机制.

Konrad et al^[15]为研究丙肝病毒感染和糖耐量减低之间的关系, 通过糖耐量试验检测非肝硬化丙肝患者的胰岛素敏感性、糖的有效性和 β 细胞的分泌. 结果丙肝患者的胰岛素敏感性和糖的有效性均降低, 胰岛素敏感性与丙氨酸转移酶和天冬氨酸转移酶关系不大. 多元回归分析显示肝纤维化分值和组织活性指数(HAI)与胰岛素敏感性明显相关. 丙肝患者的胰岛素分泌明显增强. 结论为正常糖耐量丙肝患者有胰岛素和葡萄糖抵抗. 糖耐量减低与丙肝所致肝病的严重程度有关.

Mason et al^[16]报道了慢性肝病和糖尿病之间的关系, 其中丙型肝炎病毒感染患者21%有糖尿病, 多变量分析显示HCV感染与糖尿病具有强相关性, 糖尿病特别是2型糖尿病患者HCV感染率增高, 除慢性肝病因素外, 丙型病毒感染是发展为糖尿病的另1危险因素. Picerno et al^[18]证明2型糖尿病是HCV感染的1个危险因素.

血液中的肿瘤坏死因子- α (TNF α)降低了胰岛素受体的生化功能, 是产生胰岛素抵抗的原因之一, 是有效的胰岛素作用的抑制因素. 研究表明HCV感染后患者TNF α 水平升高, 并可导致肝病加重^[23-30]. Gochee et al^[31]用实时聚合酶链式反应(PCR)检测18个丙肝患者的胶原I、TNF α 、细胞色素P450 2E1(CYP 2E1)、转化生长因子和CD14的mRNA, 结果显示50%具有肝脂肪变性的患者TNF α mRNA表达增加. TNF α 涉及慢性丙肝肝脂肪变性的肝损伤及肝纤维化进程.

目前治疗HCV感染的主要方案是 α 干扰素合用利巴韦林. 研究^[19-21]表明应用 α 干扰素治疗丙肝可导致糖尿病的发生和糖耐量的减低. Uto et al^[20]报道了1例慢性丙肝患者在干扰素治疗期间发生的多种自身抗体相关胰岛素依赖型糖尿病(IDDM). 此患者57岁有慢性甲状腺炎, 治疗期间甲状腺功能受到监控. 治疗15 wk后, 干扰素总量530百万单位, 空腹血糖488 mg/dL, 尿C肽免疫反应降低, 糖尿病确诊, 查自身抗体包括抗胰

岛素受体抗体(AIRA)、抗核抗体(ANA)、抗DNA抗体, 并且甲状腺自身抗体效价升高. 但没有胰岛素细胞抗体和抗谷氨酸脱羧酶抗体. 停用干扰素并开始胰岛素治疗, 但血糖控制欠佳, 2 mo后AIRA转阴, 18 mo后胰岛素抗体(IA)阳性. 自从干扰素治疗开始, 血清转氨酶持续正常, 血清HCV RNA曾转阴, 有可能是干扰素治疗引起免疫紊乱导致多种自身抗体和IDDM的发生. Chen et al^[14]调查了中国人丙肝患者糖耐量下降及这些患者干扰素治疗与糖耐量下降之间的关系. 34.6%的丙肝患者有糖耐量下降, 并且比空腹血糖正常的患者明显年龄长、体重指数高、遭受肥胖症的痛苦、有家族糖尿病史和以前曾接受干扰素治疗. 逐步多因素logistic回归显示: 57岁以上、肥胖症、干扰素治疗史和糖尿病家族史是丙肝患者糖耐量降低倾向的危险因素, 根据作者的了解, 这是第一个以总体为基础报告干扰素治疗是糖耐量下降的独立影响因素.

HCV感染可引起肝脏的慢性疾患, 并可引起多系统损伤. HCV与糖代谢的研究使我们进一步了解了HCV的致病作用, 为防治丙肝提供了一定的线索, 为今后的研究提供了帮助.

3 参考文献

- 1 Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362
- 2 Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-364
- 3 Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis* 1995;15:5-14
- 4 Mansell CJ, Locarnini SA. Epidemiology of hepatitis C in the East. *Semin Liver Dis* 1995;15:15-32
- 5 Mamiya N, Worman HJ. Hepatitis C virus core protein binds to a DEAD box RNA helicase. *J Biol Chem* 1997;274:15751-15756
- 6 National institutes of health consensus development panel. *Hepatology* 1997;26:1S-156S
- 7 Arao M, Murase K, Kusakabe A, Yoshioka K, Fukuzawa Y, Ishikawa T, Tagaya T, Yamanouchi K, Ichimiya H, Sameshima Y, Kakumu S. Prevalence of diabetes mellitus in Japanese patients infected chronically with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2003;38:355-360
- 8 Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592-599
- 9 Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, O'Rahilly S, Shore S, Tom BD, Alexander GJ. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;30:1059-1063
- 10 Kolarski V, Petrova D, Todorov A, Slavchev B. The extrahepatic manifestations in hepatitis C virus (HCV) infection. *Vutr Boles* 1999;31:11-15
- 11 Armas-Merino R, Wolff C, Soto R, Jiron MI, Parraguez A. Hepatitis C virus and resulting diseases. *Rev Med Chil* 1999;127:1240-1254
- 12 Thuluvath PJ, John PR. Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race. a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:438-441
- 13 Paraschiv C, Graur M, Butnariu G, Mihai B, Constantinescu

- D. The pathological mechanisms of glycoregulation disturbances in chronic hepatitis B and C. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2002;107:294-297
- 14 Chen LK, Hwang SJ, Tsai ST, Luo JC, Lee SD, Chang FY. Glucose intolerance in Chinese patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2003;9:505-508
 - 15 Konrad T, Zeuzem S, Toffolo G, Vicini P, Teuber G, Briem D, Lormann J, Lenz T, Herrmann G, Berger A, Cobelli C, Usadel K. Severity of HCV-induced liver damage alters glucose homeostasis in noncirrhotic patients with chronic HCV infection. *Digestion* 2000;62:52-59
 - 16 Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;29:328-333
 - 17 Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci* 2003;325:135-148
 - 18 Picerno I, Di Pietro A, Spataro P, Di Benedetto A, Romano G, Scoglio ME. Is diabetes mellitus a risk factor for HCV infection? *Ann Ig* 2002;14:473-477
 - 19 Okan V, Araz M, Aktaran S, Karsligil T, Meram I, Bayraktaroglu Z, Demirci F. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. *Int J Clin Pract* 2002;56:175-177
 - 20 Uto H, Matsuoka H, Murata M, Okamoto T, Miyata Y, Hori T, Ido A, Hirono S, Hayashi K, Tsubouchi H. A case of chronic hepatitis C developing insulin-dependent diabetes mellitus associated with various autoantibodies during interferon therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;49:101-106
 - 21 Konrad T, Zeuzem S, Vicini P, Toffolo G, Briem D, Lormann J, Herrmann G, Berger A, Kusterer K, Teuber G, Cobelli C, Usadel KH. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon-alpha. *Eur J Clin Invest* 2000;30:111-121
 - 22 Konrad T, Vicini P, Zeuzem S, Toffolo G, Breim D, Lormann J, Herrmann G, Wittmann D, Lenz T, Kusterer K, Teuber G, Cobelli C, Usadel KH. Interferon-alpha improves glucose tolerance in diabetic and non-diabetic patients with HCV-induced liver disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:343-349
 - 23 Dolganiuc A, Kodys K, Kopasz A, Marshall C, Do T, Romics L Jr, Mandrekar P, Zapp M, Szabo G. Hepatitis C virus core and nonstructural protein 3 proteins induce pro- and anti-inflammatory cytokines and inhibit dendritic cell differentiation. *J Immunol* 2003;170:5615-5624
 - 24 Frese M, Barth K, Kaul A, Lohmann V, Schwarzle V, Bartenschlager R. Hepatitis C virus RNA replication is resistant to tumour necrosis factor-alpha. *J Gen Virol* 2003;84:1253-1259
 - 25 Taliani G, Badolato MC, Nigro G, Biasin M, Boddi V, Pasquazzi C, Clerici M. Serum concentration of gammaGT is a surrogate marker of hepatic TNF-alpha mRNA expression in chronic hepatitis C. *Clin Immunol* 2002;105:279-285
 - 26 Constantini PK, Wawrzynowicz-Syczewska M, Clare M, Boron-Kaczmarek A, McFarlane IG, Cramp ME, Donaldson PT. Interleukin-1, interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha gene polymorphisms in hepatitis C virus infection: an investigation of the relationships with spontaneous viral clearance and response to alpha-interferon therapy. *Liver* 2002;22:404-412
 - 27 Caradonna L, Mastronardi ML, Magrone T, Cozzolongo R, Cuppone R, Manghisi OG, Caccavo D, Pellegrino NM, Amoroso A, Jirillo E, Amati L. Biological and clinical significance of endotoxemia in the course of hepatitis C virus infection. *Curr Pharm Des* 2002;8:995-1005
 - 28 Macias J, Sanchez-Quintero A, Pineda JA, Abad MA, Rubio A, Rosa R, Leal M, Lissen E. Minimal liver injury in chronic hepatitis C virus infection is associated with low levels of soluble TNF-alpha/Fas receptors and acquisition in childhood. *Liver* 2001;21:410-414
 - 29 Spanakis NE, Garinis GA, Alexopoulos EC, Patrinos GP, Menounos PG, Sklavounou A, Manolis EN, Gorgoulis VG, Valis D. Cytokine serum levels in patients with chronic HCV

infection. *J Clin Lab Anal* 2002;16:40-46

- 30 Liu ZX, Nishida H, He JW, Lai MM, Feng N, Dennert G. Hepatitis C virus genotype 1b core protein does not exert immunomodulatory effects on virus-induced cellular immunity. *J Virol* 2002;76:990-997
- 31 Gochee PA, Jonsson JR, Clouston AD, Pandeya N, Purdie DM, Powell EE. Steatosis in chronic hepatitis C: association with increased messenger RNA expression of collagen I, tumor necrosis factor-alpha and cytochrome P450 2E1. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:386-392
- 32 Perseghin G, Caloni M, Mazzaferro V, Luzi L. Hepatogenic diabetes. *Recent Prog Med* 2001;92:757-761

核转录因子Rel/NF- κ B与乙型肝炎病毒

刘妍, 成军, 王建军, 杨倩

刘妍, 成军, 王建军, 杨倩, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心, 全军病毒性肝炎防治研究重点实验室 北京市 100039
项目负责人: 成军, 100039, 北京市西四环中路100号, 中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心、全军病毒性肝炎防治研究重点实验室. cj@genetherapy.com.cn
电话: 010-66933391 传真: 010-63801283
收稿日期: 2003-06-24 接受日期: 2003-07-16

摘要

乙型肝炎病毒(HBV)的感染, 不仅引起急、慢性病毒性肝炎, 而且与肝纤维化、肝细胞癌(HCC)的发生密切相关. 真核细胞转录因子NF- κ B在慢性HBV感染及致HCC发生过程中发挥重要作用, 本文对核转录因子Rel/NF- κ B的分子生物学特征、活化和转录调控机制、参与HBV编码蛋白致病及在细胞凋亡发生过程中的机制进行了简要综述.

刘妍, 成军, 王建军, 杨倩. 核转录因子Rel/NF- κ B与乙型肝炎病毒. 世界华人消化杂志 2004;12(1):145-148

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/145.asp>

0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)的感染, 不仅引起急、慢性病毒性肝炎, 而且与肝纤维化、肝细胞癌(HCC)的发生密切相关. 虽然HBV感染与肝细胞癌之间的关系已经得到确定, 但是具体的分子生物学机制还有许多工作要做. 其中肝炎病毒编码蛋白对于肝细胞基因组表达的反式调节作用, 即肝炎病毒蛋白与肝细胞基因组启动子DNA结合, 对于肝细胞基因表达谱产生影响, 从而调节肝细胞的生长、代谢、凋亡及恶性转化, 在HBV感染致病机制中起着重要作用^[1-2]. 真核细胞转录因子NF- κ B (nuclear factor kappa B)能够广泛调节机体的免疫应答和炎症反应. 自1980年发现NF- κ B以来, 人们对其分子生物学特征、作用机制及与疾病的关系作了广泛研究, 近年研究发现NF- κ B在慢性乙型肝炎病毒感染及致肝