

## 肝硬化患者糖代谢变化临床分析46例

罗庆锋, 许乐, 傅亮

罗庆锋, 许乐, 傅亮, 卫生部北京医院消化内科 北京市 100730  
通讯作者: 罗庆锋, 100730, 北京市东单大华路1号, 北京医院消化内科.  
luoqf2000@sohu.com  
电话: 010-65132266-6142  
收稿日期: 2005-08-01 接受日期: 2005-08-20

### Changes of glucose metabolism in patients with liver cirrhosis: an analysis of 46 cases

Qing-Feng Luo, Le Xu, Liang Fu

Qing-Feng Luo, Le Xu, Liang Fu, Department of Gastroenterology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China  
Correspondence to: Qing-Feng Luo, Department of Gastroenterology, Beijing Hospital, 1 Dongdan Dahua Road, Beijing 100730, China.  
luoqf2000@sohu.com  
Received: 2005-08-01 Accepted: 2005-08-20

#### Abstract

**AIM:** To investigate the changes of glucose metabolism and the possible mechanism.

**METHODS:** The levels of plasma glucose, insulin and C-peptide were measured in 46 patients with liver cirrhosis and 25 healthy people before (fasting) and 2 h after the oral glucose tolerance test (OGTT). The insulin sensitivity index (ISI) was calculated. All the results were analyzed comparatively.

**RESULTS:** In patients with liver cirrhosis, the levels of fasting plasma glucose and C-peptide were  $5.58 \pm 2.14$  mmol/L and  $593 \pm 156$  pmol/L, respectively ( $P > 0.05$ ); 2 h after OGTT, the levels of plasma glucose and C-peptide were  $11.97 \pm 4.20$  mmol/L and  $3411 \pm 964$  pmol/L, respectively, which were significantly higher than those in the healthy controls ( $P < 0.05$ ). In the liver cirrhosis patients, the levels of plasma insulin before (fasting) and 2 h after the OGTT were  $12.23 \pm 5.4$  mU/L and  $105.16 \pm 40.70$  mU/L, respectively, which were significantly higher than those in the healthy controls ( $P < 0.05$ ). The value of ISI in liver cirrhosis patients was significantly lower than that in the healthy controls ( $1.47 \pm 0.54$  vs  $2.73 \pm 0.62$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Abnormal glucose metabolism exists in patients with liver cirrhosis, and its mechanism may be related to the insulin resistance.

**Key Words:** Liver cirrhosis; Glucose metabolism; Insulin

Luo QF, Xu L, Fu L. Changes of glucose metabolism in patients with liver cirrhosis: an analysis of 46 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(17):2162-2164

#### 摘要

**目的:** 探讨肝硬化患者糖代谢变化及其可能的致病机制。

**方法:** 对46例肝硬化患者及25例正常人分别测定空腹及口服75 g葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)2 h后的血糖、血浆胰岛素及C肽水平, 计算胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI), 并对各项结果进行比较分析。

**结果:** 肝硬化组空腹血糖、C肽水平分别为  $5.58 \pm 2.14$  mmol/L、 $593 \pm 156$  pmol/L, 较对照组差异均没有显著性意义( $P > 0.05$ ); OGTT 2 h后血糖、C肽水平分别为:  $11.97 \pm 4.20$  mmol/L、 $3411 \pm 964$  pmol/L, 均明显高于对照组( $P < 0.05$ ); 而胰岛素测定结果可见肝硬化患者空腹及OGTT 2 h后胰岛素水平分别为:  $12.23 \pm 5.4$  mU/L、 $105.16 \pm 40.70$  mU/L, 均明显高于对照组; 肝硬化组ISI显著低于对照组( $1.47 \pm 0.54$  vs  $2.73 \pm 0.62$ ,  $P < 0.05$ )。

**结论:** 肝硬化患者存在明显的糖代谢异常, 这种糖代谢异常与胰岛素抵抗有关。

**关键词:** 肝硬化; 糖代谢; 胰岛素

罗庆锋, 许乐, 傅亮. 肝硬化患者糖代谢变化临床分析46例. 世界华人消化杂志 2005;13(17):2162-2164  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2162.asp>

#### 0 引言

肝脏对体内葡萄糖的代谢起着重要的调节作用, 是维持血糖稳定的重要器官. 而肝硬化是累及全身各脏器的慢性疾病. 肝硬化患者合并糖尿病是影响生存期的一个危险因素, 患者有较高的死亡率<sup>[4,8]</sup>. 为了探讨肝硬化患者糖代谢变化及其可能的发病机制, 我们对46例肝硬化患者及25例正常人进行了空腹及口服75 g葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)2 h后的血糖、血浆胰岛素及C肽水平的测定。

#### 1 材料和方法

1.1 我院2002-06/2003-11根据病史、临床表现、肝功能检查及腹部B超、腹部CT、胃镜结果确诊的肝硬化患

者46例,其中男性37例,女性9例,年龄28-73岁,平均55.4岁.根据Child-Pugh计分及分级:A级17例,B级21例,C级8例.其中病毒性肝炎性肝硬化28例,酒精性肝硬化9例,血吸虫性肝硬化2例,原发性胆汁性肝硬化2例,原因未明5例.体重指数 $19.5 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$ .所有病例均无糖尿病家族史,无胰腺疾患史.同期无心、肝、肾疾患及家族史的正常人25例,年龄29-74岁,平均59.3岁,其中女性9例,男性16例,体重指数 $21.1 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$ .

## 1.2 方法

1.2.1 受试者试验前一天晚12点后禁食,次晨空腹取静脉血后口服葡萄糖75 g,120 min后再取静脉血,分别测定血糖(葡萄糖氧化酶法测定)、血浆胰岛素及C肽水平(采用化学发光法测定).

1.2.2 计算胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI)测定参照文献<sup>[3]</sup>计算ISI的方法:  $ISI = 1 / [\text{空腹血糖}(\text{mmol/L}) \times \text{空腹胰岛素}(\text{mU/L})]$ .

**统计学处理** 所有数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,两组计量资料的比较采用  $t$  检验,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异.

## 2 结果

2.1 肝硬化患者组空腹血糖水平较对照组略高,但 $P > 0.05$ 差异没有显著性意义;口服75 g葡萄糖后,46例肝硬化患者中,25例显示糖耐量异常,其中6例诊断为糖尿病(1例空腹血糖升高,5例口服75 g葡萄糖2 h后的血糖升高均达到糖尿病的诊断标准).

2.2 口服75 g葡萄糖后,胰岛素测定结果可见肝硬化患者空腹及120 min后胰岛素水平均明显高于对照组, $P < 0.05$ 差异有显著意义.

2.3 C肽测定结果显示肝硬化患者的空腹水平较正常组无明显差异,但口服葡萄糖负荷后120 min时的C肽水平显著高于对照组.

2.4 计算肝硬化组及对照组的ISI并进行检验,两组ISI分别为 $1.47 \pm 0.54$ 和 $2.73 \pm 0.62$ ,两组比较 $P < 0.05$ ,差异有显著意义(表1).

## 3 讨论

肝硬化患者60-80%可发生糖耐量异常,而10-15%在疾病的自然病程中可最终发展为糖尿病<sup>[6,8,13]</sup>.本研究肝硬化患者中空腹及口服75 g葡萄糖2 h后的血糖结果显示糖

耐量异常为54.3%,其中6例诊断为糖尿病,而且5例空腹血糖正常,在葡萄糖负荷后才达糖尿病诊断标准.因此对肝硬化患者,除常规检查空腹血糖外,最好再行口服葡萄糖耐量实验,以早期发现糖耐量异常或糖尿病.

肝硬化与相关的糖代谢异常的发生机制尚未完全阐明,目前认为胰岛素抵抗可能是最主要的原因<sup>[4]</sup>.本研究结果显示肝硬化患者组空腹血糖水平较对照组略高,但 $P > 0.05$ 差异没有显著性意义,但其胰岛素基础水平较正常人增高,说明存在高胰岛素血症,口服葡萄糖后2 h胰岛素水平亦明显高于对照组,而口服75 g葡萄糖后糖耐量异常,可以推测胰岛素敏感性下降.基于空腹血糖及空腹胰岛素浓度的指标与胰岛素的敏感性有很好的相关性<sup>[5]</sup>,本研究以空腹胰岛素水平与血糖水平乘积的倒数作为胰岛素敏感性指数,用该指数分析本组肝硬化患者的胰岛素敏感性,结果低于正常组,差异有显著意义,提示患者存在胰岛素抵抗.

胰岛素抵抗是指组织对胰岛素不敏感,包括肝内及肝外胰岛素抵抗.肝硬化患者的一个显著特征是外周组织(主要是骨骼肌,其次是脂肪组织)胰岛素抵抗.肝硬化骨骼肌胰岛素抵抗表现为葡萄糖摄取减少和非氧化葡萄糖处置(糖原合成)减少;此外,肝硬化脂肪组织也存在胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>.

肝硬化引起胰岛素抵抗的因素有<sup>[1,4,10,12]</sup>:(1)高胰岛素血症:胰岛素需与靶细胞表面的特异性胰岛素受体结合,才能启动内在的代谢效应,而胰岛素受体数目与亲和力主要受血浆胰岛素水平的影响.血清胰岛素浓度增加可引起受体数目的减少;当胰岛素与受体结合后,可使毗邻受体与胰岛素的亲和力降低.(2)肝硬化时肝内胰岛素抵抗主要由肝功能减退及门体静脉分流造成.肝功能减退使胰岛素降解减少,分流引起的门脉血流降低使肝细胞摄取胰岛素减少,分流阻断后糖耐量可以改善;同时肝内胰岛素受体减少和生理效应减低,也引起肝脏胰岛素抵抗.(3)胰高血糖素、生长激素增加:胰高血糖素、生长激素能拮抗胰岛素的作用,可导致肝硬化患者空腹血浆胰岛素水平升高.另外,Lin *et al*报道<sup>[6]</sup>,血清可溶性肿瘤坏死因子受体水平升高与肝硬化胰岛素抵抗相关,提示肿瘤坏死因子系统在调节胰岛素活性上起重要作用.

在我国,病毒性肝炎是导致肝硬化最常见的原因.文献报道,在慢性病毒性肝炎的早期阶段胰岛素抵

表1 肝硬化组与正常对照组空腹及口服75 g葡萄糖2 h后的血糖、血浆胰岛素、C肽水平及ISI的比较 ( $\text{mean} \pm \text{SD}$ )

组别	空腹			口服75 g葡萄糖120 min后			ISI( $\times 100$ )
	血糖( $\text{mmol/L}$ )	胰岛素( $\text{mU/L}$ )	C肽( $\text{p mol/L}$ )	血糖( $\text{mmol/L}$ )	胰岛素( $\text{mU/L}$ )	C肽( $\text{p mol/L}$ )	
肝硬化组( $n = 46$ )	$5.58 \pm 2.14$	$12.23 \pm 5.4$	$593 \pm 156$	$9.97 \pm 4.20$	$105.16 \pm 40.70$	$3411 \pm 964$	$1.47 \pm 0.54$
正常组( $n = 25$ )	$5.15 \pm 1.77$	$7.12 \pm 4.21$	$569 \pm 133$	$5.66 \pm 2.15$	$26.93 \pm 11.76$	$1211 \pm 539$	$2.73 \pm 0.62$
$t$ 值	0.86	4.10	0.65	4.79	9.37	10.53	8.91
$P$ 值	$P > 0.05$	$P < 0.05$	$P > 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$

抗便已存在,且随肝纤维化的加重而进展.慢性病毒性肝炎患者中,OGTT发现27.5%的患者出现糖耐量下降、糖尿病等糖代谢异常,胰岛素抵抗和 $\beta$ 细胞功能不良是主要原因.肝炎病毒感染与胰岛素抵抗间存在基因特异性联系,同时胰岛素抵抗增加肝纤维化的进程. $\beta$ 细胞分泌功能不全与基因及病毒因素有关,肝炎病毒虽在肝内复制,但其基因组可出现在肝内胆管、胰腺等其他多种组织,肝炎病毒诱导的免疫过程中产生的细胞因子也参与引起 $\beta$ 细胞分泌功能不全.老年、肥胖、严重肝纤维化、糖尿病家族史是病毒性肝炎合并糖尿病的潜在危险因素<sup>[7,9,11,15]</sup>.

测定C肽能反映胰岛 $\beta$ 细胞的生成和分泌胰岛素的能力,且受肝、肾功能的影响较小,因此较测定胰岛素水平更好<sup>[2]</sup>.本研究肝硬化患者OGTT结果也显示有胰岛素分泌异常.患者空腹C肽水平与正常人的差异不显著,葡萄糖负荷C肽水平升高,且明显高于正常,提示存在胰岛素的高分泌.由于胰岛素抵抗和葡萄糖效应减小引起的糖负荷后高血糖血症,致使胰岛 $\beta$ 细胞增生,胰岛体积增大, $\beta$ 细胞对高葡萄糖应答增强.但如 $\beta$ 细胞长期处于胰岛素高分泌状态,最终可致衰竭<sup>[4,14]</sup>.肝移植可以缓解胰岛素抵抗,只能治愈约67%的肝源性糖尿病,而剩下的33%不能治愈是因为 $\beta$ 细胞功能降低依然存在.因此胰岛素抵抗只是肝硬化初期的表现, $\beta$ 细胞功能障碍是发展为糖尿病的关键因素<sup>[13]</sup>.

肝硬化糖耐量异常或糖尿病的发生与肝硬化的原因及病程无明显相关,但老年人和营养不良者更易发生糖代谢异常<sup>[1,4]</sup>,因此临床上应引起重视.

#### 4 参考文献

- 1 漆德芳,孟申,刘健.肝硬化.第一版.北京:北京科学技术出版社 2000;631-632
- 2 胡绍文,郭瑞林,童光焕.实用糖尿病学.第二版.北京:人民军医出版社 2003;76-81
- 3 李光伟,潘孝仁, Lillioja S, Bennett P.H. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数.中华内科杂志 1993;32:656-660
- 4 钱学敏.肝硬化糖代谢异常发生机制.国外医学内科学分册 2001;28:380-383
- 5 Perseghin G, Caumo A, Mazzaferro V, Pulvirenti A, Piceni Sereni L, Romito R, Lattuada G, Coppa J, Costantino F, Regalia E, Luzi L. Assessment of insulin sensitivity based on a fasting blood sample in men with liver cirrhosis before and after liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:697-702
- 6 Lin SY, Wang YY, Sheu WH. Increased serum soluble tumor necrosis factor receptor levels are associated with insulin resistance in liver cirrhosis. *Metabolism* 2004;53:922-926
- 7 Narita R, Abe S, Kihara Y, Akiyama T, Tabaru A, Otsuki M. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2004;41:132-138
- 8 Tietge UJ, Selberg O, Kreter A, Bahr MJ, Pirlich M, Burchert W, Muller MJ, Manns MP, Boker KH. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1030-1040
- 9 Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology* 2003;125:1695-1704
- 10 Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:616-626
- 11 Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, Brun JM, Hillon P. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;35:279-283
- 12 Tanabe N, Ishii M, Sato Y, Akahane T, Kobayashi N, Gama H, Iwasaki T, Toyota T. Effects of collateral vessel occlusion on oral glucose tolerance test in liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2000;45:581-586
- 13 Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP, Regalia E, Benedini S, Bazzigaluppi E, Pulvirenti A, Leao AA, Calori G, Romito R, Baratti D, Luzi L. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:694-703
- 14 Greco AV, Mingrone G, Mari A, Capristo E, Manco M, Gasbarrini G. Mechanisms of hyperinsulinaemia in Child's disease grade B liver cirrhosis investigated in free living conditions. *Gut* 2002;51:870-875
- 15 Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004;126:840-848

编辑 潘伯荣 审读 张海宁