

# 肝炎病毒感染与胰岛素抵抗

范小玲, 张维燕

范小玲, 张维燕, 北京地坛医院 北京市 100011  
范小玲, 主任医师, 北京大学医学部教授, 主要从事病毒性肝炎合并糖尿病的临床研究工作.  
通讯作者: 范小玲, 100011, 北京市地坛医院. fanxl2001@yahoo.com  
电话: 010-64211031-2457  
收稿日期: 2007-06-11 接受日期: 2007-07-01

## Hepatitis virus infection and insulin resistance

Xiao-Ling Fan, Wen-Yan Zhang

Xiao-Ling Fan, Wen-Yan Zhang, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China  
Correspondence to: Xiao-ling Fan, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China. fanxl2001@yahoo.com  
Received: 2007-06-11 Accepted: 2007-07-01

### Abstract

Extrahepatic tissues, as well as liver damage, is involved in hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections. Recent studies suggest that chronic HBV and HCV infections are correlated with metabolic diseases such as diabetes mellitus and fatty liver. Insulin resistance plays a critical role in hepatitis-virus-related metabolic diseases, and may facilitate the progression of hepatic fibrosis and influence the efficacy of antiviral therapy. Diabetes mellitus may increase the risk of developing hepatocellular carcinoma. Thus, careful attention needs to be paid to insulin resistance and metabolic diseases associated with chronic HBV and HCV infections.

**Key Words:** Hepatitis B virus; Hepatitis C virus; Chronic Infection; Insulin resistance

Fan XL, Zhang WY. Hepatitis virus infection and insulin resistance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(19):2077-2081

### 摘要

肝炎病毒慢性持续感染主要是由乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)所致, 除了引起肝脏损害外, 还与一些肝外组织的损害密切相关. 近年来, 研究资料显示慢性HCV和HBV感染与糖尿病和脂肪肝等代谢性疾病的发病密切相关, 而胰岛素抵抗(IR)可能是其发病机

制的中心环节. IR也是肝纤维化进展的相关因素, 并影响慢性肝炎病毒感染时抗病毒治疗的疗效. 此外, 糖尿病还可能增加肝炎病毒致癌的作用, 应该引起肝病医师的高度重视. 本文就近年来对HCV和HBV感染中IR发生机制方面的研究, IR在HCV和HBV感染相关的糖尿病和脂肪肝中的作用和影响及其对临床的指导意义作一述评.

**关键词:** 乙型肝炎病毒; 丙型肝炎病毒; 慢性感染; 胰岛素抵抗

范小玲, 张维燕. 肝炎病毒感染与胰岛素抵抗. *世界华人消化杂志* 2007;15(19):2077-2081  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2077.asp>

### 0 引言

肝炎病毒慢性持续感染主要是由乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)所致, 除引起肝脏损害外, 还与一些肝外组织的损害密切相关. 流行病学资料显示慢性HBV、HCV感染和肝纤维化进展增加了2型糖尿病的发生危险, 与糖尿病和脂肪肝等代谢性疾病的发生密切相关<sup>[1-5]</sup>. 随着代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的提出和诊断标准的确定, 认识到糖尿病和脂肪肝是MS的部分表现, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)在糖尿病和脂肪肝、高血压等MS的发病机制中发挥了重要作用, HCV、HBV相关的糖尿病和脂肪肝已引起国内外专家学者的关注. 尤其是HCV慢性感染, 有学者认为不仅是肝脏疾病, 而且是代谢性疾病, IR亦可能是肝炎病毒感染相关的代谢性疾病发病机制的中心环节. 研究还发现, IR是肝纤维化进展的相关因素, 并影响HCV、HBV抗病毒治疗的疗效<sup>[5-6]</sup>. 另外, 糖尿病可能增加肝炎病毒致癌的作用<sup>[7]</sup>, 应引起肝病医师的重视.

### 1 IR检测和评价

IR是正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态. 机体尤其是肌肉、脂肪组织对胰岛素不敏感, 使胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降, 机体代偿性分泌过多胰岛素产

### ■背景资料

近年来, 研究资料显示慢性HCV和HBV感染与代谢综合征(MS)中糖尿病和脂肪肝等组份发病密切相关, 而胰岛素抵抗(IR)可能是MS发病机制的中心环节. 肝炎病毒感染胰岛素抵抗的发病机制, 对治疗的影响已经引起广大学者关注, IR在HCV和HBV感染相关的糖尿病和脂肪肝中的作用、影响和机制还不清楚, 有待深入研究.

## ■研究前沿

慢性乙型和丙型肝炎病毒感染糖尿病和脂肪肝患者已经引起相关专家的重视。研究显示, IR可能是致病的中心环节, 病毒直接作用、炎症因子释放以及脂肪代谢异常可能是导致IR的重要原因。而且IR还可促进肝病进展, 并与抗病毒治疗相关, 值得深入研究和探讨。

生高胰岛素血症, 以维持血糖的稳定。IR被普遍认为是代谢综合征发病的核心, 与糖代谢、脂代谢、高血压、肥胖等密切相关。

IR尚无标准检测方法, 目前公认测定的“金标准”是1979年创立的正常血糖胰岛素钳夹技术, 为敏感性最佳的直接检测方法, 因其测定价格昂贵、费时, 极少在临床工作中应用。空腹血清胰岛素水平、空腹血糖胰岛素乘积的倒数、QUICK胰岛素敏感性指数等也是IR评价方法。1985年Mathews *et al*提出了稳态模型, 以空腹胰岛素和空腹血糖为基础, 经Haffner *et al* 1996年修改为(FINS×FBG)/22.5, 即胰岛素抵抗指数(HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance), 是敏感性较好的间接检测方法, 与正常血糖胰岛素钳夹技术高度相关<sup>[8,13]</sup>, 现已广泛用于科研和临床工作中。该方法的主要缺点是正常糖耐量者和糖尿病患者所测定的胰岛素中胰岛素原含量不同, 其检测结果相差比较大, 因而影响IR的客观评价。

## 2 肝炎病毒感染与IR和代谢紊乱

慢性肝炎病毒感染患者常伴糖、脂代谢紊乱, 可能与IR有关。而糖、脂代谢紊乱又加重IR, 3者关系密切复杂。近年来, 国内外学者对慢性肝炎合并糖尿病和/或脂肪肝患者的进行了大量深入、细致的研究, 资料提示慢性HCV、HBV感染者较普通人群糖尿病发病率更高, 这可能与肝纤维化程度、肥胖、年龄、病毒感染的基因型等因素相关。多项流行病学和临床资料报道HBV和HCV慢性感染患者糖尿病的发病率显著高于普通人群, 国内外资料均显示HBV和HCV慢性感染与糖尿病发病密切相关, 而国外资料显示HCV感染与糖尿病的关系比HBV感染更加密切, HBV和HCV感染均为引发糖尿病的危险因素<sup>[1,9-10]</sup>。流行病学和实验室数据提示<sup>[11-12]</sup>, HCV感染者易患非酒精性脂肪肝(NAFLD)。脂肪肝患者也容易发生丙型肝炎病毒感染。肝脏脂肪变性是慢性HCV感染者的一个重要的病理学特征<sup>[14-15,39]</sup>。

在伴发或不伴发糖尿病和脂肪肝的肝炎病毒感染患者中均存在高胰岛素血症的现象提示肝炎病毒感染可能导致IR, 而IR与糖尿病和脂肪肝的发病可能有关。对丙型肝炎无糖尿病的患者进行研究, 0或1期纤维化的丙型肝炎患者的血清胰岛素、C肽和HOMA-IR水平均高于健康对照者<sup>[16]</sup>。通过糖耐量试验检测显示慢性丙型肝炎患者的IR与丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转

移酶关系不大, 而与肝纤维化分值和组织活性指数(HAI)明显相关, 提示丙型肝炎病毒感染能诱导IR<sup>[17]</sup>。Narita *et al*<sup>[18]</sup>发现慢性丙肝患者伴有糖尿病(DM)和糖耐量异常(IGT)者, HOMA-IR高于正常糖耐量者(NGT), 提示慢性丙肝糖耐量异常患者同时存在IR。因为无论有无糖尿病, 慢性肝炎病毒感染都能引起IR, 在纤维化0或1期和糖代谢异常之前已经存在, 因此可以推测丙型肝炎病毒感染引起IR是糖代谢异常的原因之一。乙肝病毒感染与IR的研究比较少, 一项对慢性乙型肝炎患者的前瞻性研究显示IR在糖尿病诊断之前10-20 a已经存在, 而且糖尿病可能与乙型肝炎纤维化进展相关。有关慢性乙型和丙型肝炎患者IR和纤维化程度研究, 发现HBV和HCV感染者HOMA-IR和空腹胰岛素水平显著高于正常, 提示存在IR, 并促进了肝纤维化进展<sup>[5]</sup>。既然IR促进了纤维化进展, 改善胰岛素抵抗对纤维化进展的影响也是值得关注的问题。美国一项研究显示在调整其他如HCV、HBV、酒精性肝病等肝癌的危险因素后, 糖尿病患者发生肝癌的危险性增加2-3倍, 提示糖尿病可能增加了肝炎病毒感染致癌的作用。

在慢性HCV感染伴脂肪代谢障碍患者亦存在IR, 血清的总胆固醇和apoC2、apoC3水平明显升高, 而且动物实验显示, HCV核心蛋白基因的转基因小鼠动物模型中C18:1单链不饱和脂肪酸明显升高, 并且能诱导IR。同时, 在HCV感染者中也观察到, IR是基因1型患者肝脏脂肪变性和肝纤维化的原因而并非结果。IR引发的肝脏脂肪变性和血清胰岛素水平升高是肝纤维化进展的危险因素<sup>[19]</sup>, 但是目前IR与肝脏脂肪变性的相互作用关系还不明确。近期文献资料和临床研究认为, IR和糖、脂代谢紊乱不是脂肪肝的继发性改变, 而可能是其始动因素。IR状态下胰岛素对脂肪代谢的调节作用减弱, 使血中游离脂肪酸增加, 肝细胞内脂肪蓄积沉着及肝细胞变性、肿大, 形成脂肪肝<sup>[20]</sup>。

## 3 肝炎病毒感染引发IR的机制

较多资料显示肝炎病毒慢性感染者存在IR, 但发生机制尚不明确, 可能与病毒的直接作用、炎症因子和脂肪代谢异常等因素有关。

体外试验发现HCV可以直接影响靶细胞的胰岛素代谢, HCV核心蛋白和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )对靶细胞膜的胰岛素受体1和受体3都有抑制作用, 阻碍胰岛素在细胞内的信号传导和/或转换过程, 从而诱发IR, 引起糖代谢紊乱<sup>[21]</sup>。



胰岛素耐量实验进一步发现, HCV核心蛋白转基因小鼠有明显的胰岛素抵抗, 基础血清胰岛素水平显著升高. 与人类慢性丙肝患者一样, HCV核心蛋白转基因小鼠的TNF- $\alpha$ 水平升高, 他可能通过阻碍胰岛素受体底物-1的酪氨酸磷酸化, 成为转基因小鼠发生IR的原因之一. 而对转基因小鼠应用TNF- $\alpha$ 抗体能够恢复胰岛素敏感性, 这些结果为HCV感染者伴发IR和2型糖尿病提供了实验证据.

在HBV、HCV相关的慢性肝炎肝硬化患者晚期可有胰岛纤维化及透明变性, 糖耐量异常者胰腺细胞HBV DNA检测阳性率显著高于糖耐量正常者, IGT的肝硬化患者肝细胞内胰岛素和酪氨酸蛋白激酶(TPK)表达与NGT的肝硬化患者相比显著减少. 肝细胞内胰岛素受体与TPK表达量高度相关, 免疫荧光组织化学双重染色显示肝细胞胰岛素受体和胰岛细胞胰岛素受体阳性部位有HBsAg存在. HBV不仅能侵害肝细胞, 也能直接侵害胰岛细胞, 可能是HBV感染后糖尿病的直接原因<sup>[22]</sup>. HBV DNA可能会导致胰岛 $\beta$ 细胞功能障碍, 或者造成编码胰岛素基因突变, 使 $\beta$ 细胞不能分泌成熟的胰岛素, 而分泌更多的前体胰岛素或变形胰岛素. 近期研究还发现HBV病毒核心抗原(HBcAg)结合蛋白C-12与胰岛素受体有相互作用关系<sup>[40]</sup>.

肝炎病毒感染引起机体的免疫反应, 炎症因子水平的改变不仅是肝病的发病原因, 也可能是IR发生的重要原因. 炎症因子介导细胞内信号传导, 导致胰岛素敏感细胞(如肝细胞、肌肉细胞和脂肪细胞)内的胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrates-1, IRS-1)丝氨酸磷酸化, 抑制其酪氨酸磷酸化, 使胰岛素信号传导受阻, 从而诱发IR. 此外, 炎症因子进入脂肪组织, 引起脂质代谢异常(如TNF- $\alpha$ 的脂解作用), 使外周游离脂肪酸增加导致IR. 在IR与细胞因子关系的研究中, TNF- $\alpha$ , IL-6, C反应蛋白, CRP和细胞因子信号3抑制物(SOCS3)与IR密切相关. HBV和HCV感染的发病中炎症因子明显升高, 尤其是TNF- $\alpha$ 水平升高明显, 可以致IR. 此外, 在核心蛋白转基因老鼠模型肝内TNF- $\alpha$ 高表达, 给予抗TNF- $\alpha$ 治疗, 胰岛素敏感性恢复, 这提示慢性肝炎病毒感染所致炎症因子释放与IR密切相关<sup>[23-24]</sup>.

脂肪代谢异常是IR的另一重要原因. 脂肪组织既是能量储存中心, 又具有强大的内分泌功能, 可分泌多种蛋白激素如瘦素、脂联素、抵抗素以及众多细胞因子(如TNF- $\alpha$ 、某些白介素)、血管活性分子(如血管紧张素原、PAI-1、

NO)、脂质成分如游离脂肪酸(FFA)、前列环素等, 这些脂肪因子通过内分泌、旁分泌和自分泌途径参与维持机体众多生理功能, 包括调节胰岛素作用、能量平衡等, 来维护内环境的稳定. 脂肪细胞释放FFA水平升高, 可抑制肌肉摄取葡萄糖, 导致高胰岛素血症和IR已被证实<sup>[25,39]</sup>.

#### 4 IR与抗肝炎病毒治疗

抗病毒治疗是目前控制HBV和HCV慢性感染患者病情进展的唯一有效方法, 治疗HCV感染的主要方案是干扰素联合利巴韦林, 但是抗病毒药物干扰素对糖代谢的影响较复杂. 有研究表明应用干扰素治疗丙型肝炎可导致糖耐量减低甚至糖尿病, 也有报道提示抗病毒治疗可使少数HCV感染患者的糖尿病好转, 甚至可停止胰岛素治疗<sup>[26-27]</sup>. 胰岛素敏感性在治疗应答组显著提高, 在非应答组只有小幅度的提高. 空腹FFA在治疗后下降幅度接近50%<sup>[28]</sup>. 印度学者的一项研究显示, 在慢性HBV与HCV感染的病例中, 合并糖尿病及糖耐量异常的比例分别为14.3%与32.1%<sup>[29]</sup>. 经 $\alpha$ -干扰素治疗结束6 mo后该比例分别下降至12%与20%, 与其他报道类似<sup>[30-31]</sup>.

近年来, 人们开始认识到IR是影响抗病毒疗效的重要因素之一. 有研究认为抗病毒有效性与IR有关, 对慢性丙型肝炎应用聚乙二醇 $\alpha$ -2a干扰素联合利巴韦林治疗, 多元回归分析血浆胰岛素水平和HOMA-IR是抗病毒有效性的独立预测因子, 同时发现在基因1型患者中有、无IR两组之间持续病毒应答情况存在显著差异, 说明IR会降低抗病毒疗效<sup>[6,32]</sup>, 因此有学者建议抗病毒之前改善IR以提高抗病毒应答. 新近国内学者在干扰素 $\alpha$ -2a治疗慢性丙型肝炎患者中发现, 获得持续病毒应答(SVR)的患者比未获得SVR的患者有较低的血清瘦素水平, HOMA-IR和体重指数, 多变量分析显示血清瘦素、IR是慢性丙型肝炎抗病毒治疗获得SVR的独立预测因子<sup>[33]</sup>. 但有报道, 慢性丙型肝炎患者接受聚乙二醇 $\alpha$ -2a干扰素联合利巴韦林治疗后, IR显著改善, 与抗病毒疗效无关<sup>[41]</sup>. 由于IR检测尚未标准化, 而且影响因素较多, 所以很难用一个明确的阈值来预测抗病毒治疗的效果, 从而指导临床工作.

有关HCV感染患者伴有肝脏脂肪变性的研究发现, 基因1型患者的肝脏脂肪变性与IR有关并且影响抗病毒疗效; 而在基因3型患者中, 抗病毒治疗过程中持续病毒应答反应(SVR)后其肝脏脂肪变性程度可以明显改善, 病毒相关的

#### ■应用要点

目前肝炎病毒感染与IR和糖、脂代谢紊乱的研究刚刚开始, 3者之间的相关作用, 关系复杂. 肝炎病毒感染引发IR的机制尚不清楚, 本文总结了一些国内外新近研究进展, 并提出作者的科学评价, 有利于确定进一步的研究方向和探索提高相关疾病的治疗效果.

# ■名词解释

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态,就是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄取和效率下降,尤其是肌肉、脂肪组织对胰岛素不敏感,为维持血糖的稳定,机体代偿性分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症。

肝脏脂肪变性可以消退,而宿主相关的肝脂肪变性未发生变化<sup>[34-37]</sup>。同时在聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗的基础上应用他汀类降脂药物治疗可以提高抗病毒疗效<sup>[34]</sup>。所以,在今后的研究中,还需要进一步明确慢性肝炎病毒感染、IR与糖、脂代谢紊乱之间的相互作用关系,在治疗中注意IR对抗病毒疗效的影响,同时根据3者复杂的相互作用关系进行有效干预治疗,从而获得更高的SVR。

目前对肝炎病毒感染与IR和代谢综合征的糖尿病、脂肪肝等组份相关性的研究已引起国内一些学者的关注,但是研究的例数太少,且缺乏深度。我们不仅要关注具体的科学研究,还需要重视临床实际,如慢性肝炎患者定期糖尿病筛查,早期干预胰岛素抵抗者的糖尿病和脂肪肝的发病,胰岛素增敏剂在抗病毒治疗中能否发挥作用等临床问题。我们期待更多的循证依据指导临床工作,因而需要临床多学科更多的专家共同努力。

## 5 参考文献

- 1 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
- 2 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
- 3 Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, Szklo M, Thomas DL. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38: 50-56
- 4 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
- 5 Mohammad Alizadeh AH, Fallahian F, Alavian SM, Ranjbar M, Hedayati M, Rahimi F, Khedmat H, Etemadi A, Zali MR, Azizi F. Insulin resistance in chronic hepatitis B and C. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25: 286-289
- 6 Jian Wu Y, Shu Chen L, Gui Qiang W. Effects of fatty liver and related factors on the efficacy of combination antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2006; 26: 166-172
- 7 Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005; 54: 533-539
- 8 Ikeda Y, Suehiro T, Nakamura T, Kumon Y, Hashimoto K. Clinical significance of the insulin resistance index as assessed by homeostasis model

- assessment. *Endocr J* 2001; 48: 81-86
- 9 Custro N, Carroccio A, Ganci A, Scafidi V, Campagna P, Di Prima L, Montalto G. Glycemic homeostasis in chronic viral hepatitis and liver cirrhosis. *Diabetes Metab* 2001; 27: 476-481
- 10 范小玲, 徐道振, 李璟, 张月珍, 李保顺. 北京地区慢性肝炎合并糖尿病临床调查. *中华传染病杂志* 2001; 19: 115-116
- 11 李莉, 成军, 李梵, 王建军, 张健, 吴勤, 韩萍, 陈国凤, 纪冬, 李克. 慢性丙型肝炎脂肪变的临床与病理学特点. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 1009-1013
- 12 Brunt EM, Ramrakhiani S, Cordes BG, Neuschwander-Tetri BA, Janney CG, Bacon BR, Di Bisceglie AM. Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease. *Mod Pathol* 2003; 16: 49-56
- 13 李光伟. 胰岛素抵抗评估及临床应用. *中华老年多器官疾病杂志* 2004; 3: 11-12
- 14 成军. 慢性丙型肝炎脂肪变的机制及其意义. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 999-1003
- 15 Sanyal AJ, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Stravitz RT, Mills AS. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2064-2071
- 16 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. *Gastroenterology* 2003; 125: 1695-1704
- 17 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
- 18 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
- 19 Fartoux L, Poujol-Robert A, Guechot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005; 54: 1003-1008
- 20 Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000; 26: 98-106
- 21 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
- 22 时德仁, 东传凌, 陆立, 从闻天, 周燕. 肝硬化时糖代谢紊乱与肝细胞胰岛素受体及胰腺细胞HBV DNA表达的关系. *中华实验和临床病毒学杂志* 2003; 17: 372-374
- 23 李志群, 朱思和, 陈焕永, 李志恒. 乙型肝炎患者血清中肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、 $\gamma$ 干扰素及白细胞介素-12检测结果. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 312
- 24 Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Matsuura Y, Kimura S, Koike K, Miyamura T. Alteration of intrahepatic cytokine expression and AP-1 activation in transgenic mice expressing hepatitis C virus core protein. *Virology* 2002; 304: 415-424
- 25 Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease:

- Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res* 2005; 33: 145-150
- 26 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
  - 27 Simo R, Lecube A, Genesca J, Esteban JI, Hernandez C. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care* 2006; 29: 2462-2466
  - 28 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
  - 29 Tai TY, Lu JY, Chen CL, Lai MY, Chen PJ, Kao JH, Lee CZ, Lee HS, Chuang LM, Jeng YM. Interferon-alpha reduces insulin resistance and beta-cell secretion in responders among patients with chronic hepatitis B and C. *J Endocrinol* 2003; 178: 457-465
  - 30 Ito Y, Takeda N, Ishimori M, Akai A, Miura K, Yasuda K. Effects of long-term interferon-alpha treatment on glucose tolerance in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31: 215-220
  - 31 Konrad T, Vicini P, Zeuzem S, Toffolo G, Briem 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
  - 32 Romero-Gomez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, Corpas R, Cruz M, Grande L, Vazquez L, Munoz-De-Rueda P, Lopez-Serrano P, Gila A, Gutierrez ML, Perez C, Ruiz-Extremera A, Suarez E, Castillo J. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128: 636-641
  - 33 朱斌, 张平, 王昕红, 孙立华, 江之云. 血清瘦素水平、胰岛素抵抗与慢性丙型肝炎抗病毒应答的相关性. *中华肝脏病杂志* 2006; 12: 887-889
  - 34 Bjoro K, Bell H, Hellum KB, Skaug K, Raknerud N, Sandvei P, Doskeland B, Maeland A, Lund-Tonnesen S, Myrvang B. Effect of combined interferon-alpha induction therapy and ribavirin on chronic hepatitis C virus infection: a randomized multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 226-232
  - 35 Hezode C, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Dhumeaux D, Pawlotsky JM. Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. *J Viral Hepat* 2004; 11: 455-458
  - 36 Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609-2617
  - 37 Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6756-6765
  - 38 Ikeda M, Abe K, Yamada M, Dansako H, Naka K, Kato N. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 2006; 44: 117-125
  - 39 Myers RP, Messous D, Poynard T, Imbert-Bismut F. Association between leptin, metabolic factors and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 289-294
  - 40 陆荫英, 刘妍, 成军, 梁耀东, 陈天艳, 邵清, 王琳, 张玲霞. HBsAg结合蛋白C-12基因转染肝癌细胞的基因表达谱芯片分析. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 62-65
  - 41 Lo Iacono O, Venezia G, Petta S, Mineo C, De Lisi S, Di Marco V, Rodolico V, Amato M, Ferraro D, Giordano C, Almasio PL, Craxi A. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1181-1191

## ■同行评价

本文全面的论述了临床热点问题 and 难题, 内容丰富, 对基础研究和临床研究有较强的参考价值 and 借鉴作用。

编辑 程剑侠 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

## ●消息●

## 世界华人消化杂志的同行评价

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》对所有文章进行在线同行评价, 采用匿名方式. 通常每篇文章邀请2-3位专家审阅, 至少2人通过方可录用, 否则退稿. 每期最后一页致谢本期所有审稿人(含退稿). 文章等级评定: ○A级 ○B级 ○C级 ○D级 ○E级 ○不清楚. 其中A和B属于很好, C和D不算太好, E是很差, 还有一部分是不清楚.