

# 宿主的代谢综合征对慢性丙型肝炎抗病毒治疗的影响及可能机制

李蕴铷, 范小玲

李蕴铷, 范小玲, 北京地坛医院 北京市 100011  
范小玲, 主任医师, 教授, 主要从事病毒性肝炎合并糖尿病的临床研究。  
作者贡献分布: 范小玲负责本文的构思立意及文章审核; 李蕴铷负责收集参考文献, 整理书写。  
通讯作者: 范小玲, 100011, 北京市, 北京地坛医院。  
fanxl2001@yahoo.com  
电话: 010-64211031-2457  
收稿日期: 2008-05-20 修回日期: 2008-07-03  
接受日期: 2008-07-14 在线出版日期: 2008-07-28

## Influence of metabolic syndrome on the response of chronic hepatitis C to anti-viral therapy and its possible mechanism

Yun-Ru Li, Xiao-Ling Fan

Yun-Ru Li, Xiao-Ling Fan, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China  
Correspondence to: Xiao-Ling Fan, Beijing Ditan Hospital, Beijing 100011, China. fanxl2001@yahoo.com  
Received: 2008-05-20 Revised: 2008-07-03  
Accepted: 2008-07-14 Published online: 2008-07-28

## Abstract

Genotype and viral load have been found as the most important viral factors influencing anti-viral response. Host factors include metabolic syndrome such as diabetes type 2, hepatocyte steatosis, and insulin resistance. Diabetes type 2 decreases the sustained response to interferon  $\alpha$ , and hepatocyte steatosis impairs the sustained response rate in patients with HCV genotype 1, but not in genotype 3. Insulin resistance emerges as the most important host factors in the prediction of response in chronic hepatitis C patients with interferon plus ribavirin. Most studies showed that insulin resistance may induce interferon resistance by blocking intracellular signal pathway of interferon.

**Key Words:** Chronic hepatitis C; Type 2 diabetes; Hepatocyte steatosis; Insulin resistance; Interferon  $\alpha$

Li YR, Fan XL. Influence of metabolic syndrome on the response of chronic hepatitis C to anti-viral therapy and

its possible mechanism. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2008; 16(21): 2321-2324

## 摘要

病毒性肝炎宿主的因素是影响抗病毒疗效重要的一方面, 近年来随着代谢因素与病毒性肝炎关系研究日益深入, 其对抗病毒应答影响受到重视, 大多研究认为2型糖尿病会削弱丙型肝炎 $\alpha$ 干扰素的疗效; 而肝脂肪变因丙型肝炎病毒的基因型不同对干扰素疗效影响不一, 肝脂肪变会降低基因1型丙型肝炎的干扰素的应答率, 但对基因3型无影响; 胰岛素抵抗可能是预测丙型肝炎干扰素疗效最重要的代谢因素, 大多认为会降低干扰素应答率, 其影响机制可能与胰岛素信号传导蛋白影响干扰素信号传导通路有关。

**关键词:** 慢性丙型肝炎; 2型糖尿病; 肝脂肪变; 胰岛素抵抗;  $\alpha$ 干扰素

李蕴铷, 范小玲. 宿主的代谢综合征对慢性丙型肝炎抗病毒治疗的影响及可能机制. 世界华人消化杂志 2008; 16(21): 2321-2324

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2321.asp>

## 0 引言

抗病毒治疗是病毒性肝炎治疗中最重要的一环, 影响药物疗效的因素包括病毒和宿主, 病毒因素包括病毒载量和基因型, 而宿主因素研究最多的是宿主的免疫功能和肝纤维化程度等, 近年来宿主的代谢因素, 特别是代谢综合征对抗病毒疗效的影响越来越受到人们的关注, 特别是随着慢性病毒性肝炎与代谢综合征的关系的深入研究, 某些代谢异常可能与抗病毒药物, 特别是 $\alpha$ 干扰素的病毒学应答有关, 了解这些因素之间的相关性对预测和提高抗病毒疗效有积极的临床意义。

## 1 2型糖尿病对抗病毒疗效的影响

临床流行病学资料研究提示慢性HCV、HBV感

## ■背景资料

聚乙二醇干扰素联合利巴韦林是目前国际上标准的抗丙肝病毒治疗方案, 但仍有一部分患者不能获得持续应答, 既往对丙型肝炎抗病毒的预测多集中于病毒本身, 如病毒基因型、病毒载量等, 近年来对宿主的因素也越来越受到关注, 特别是宿主的代谢因素, 包括糖尿病、脂肪肝、肥胖症等, 都对丙型肝炎的抗病毒疗效产生影响, 但究竟产生什么影响, 产生这些影响的机制如何尚需进一步探讨。

## ■同行评议者

高泽立, 副教授, 上海交通大学医学院附属第三人民医院消化科

## ■研发前沿

目前国内外对丙型肝炎对代谢综合征发生和发展的影响研究较为明确,但代谢综合征对丙型肝炎的抗病毒影响的诸多研究还存在矛盾。

染者较普通人群糖尿病发病率更高,国外学者调查慢性丙型肝炎合并糖尿病发病率为12.6%,明显高于对照人群的7.6%;国内报道慢性丙型肝炎合并糖尿病的发病率更是高达32%。Imazeki *et al*<sup>[1]</sup>对952门诊肝炎患者进行了研究,其中包括544慢性乙型肝炎,286例慢性丙型肝炎和122例抗病毒治疗后病毒清除的慢性丙型肝炎,结果显示三组糖尿病的发生率分别为6.3%、13.6%和9.0%;胰岛素抵抗的发生率分别为36.3%、54.3%和35.7%,显示慢性丙型肝炎组明显高于其他两组。目前大多数学者认为糖代谢异常者对于干扰素的抗病毒疗效不利, Romero-Gómez *et al*<sup>[2]</sup>总结1059例应用干扰素治疗的慢性丙型肝炎患者,其中血糖正常者734例,空腹血糖受损者218例,2型糖尿病患者107例,结果在空腹血糖受损和2型糖尿病患者中获得持续应答者明显低于血糖正常者(分别为44%、58.8%);在对血糖正常患者跟踪随访中发现获得持续应答者11.4%发生血糖升高,而在无应答患者中血糖升高者达24.3%。另一项研究对178例未治疗的慢性丙型肝炎应用干扰素联合利巴韦林治疗,结果显示获得持续应答和无应答的患者血糖升高分别未24.24%和44.14%,多元回归分析显示基因型、 $\gamma$ -GT和异常血糖是获得持续应答的独立因素<sup>[3]</sup>。

至于糖尿病患者合并慢性丙型肝炎的抗病毒疗效受到影响的机制不明,考虑可能是糖尿病患者合并胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗也可影响干扰素的疗效,所以可能糖尿病影响疗效机制与胰岛素抵抗对干扰素的影响机制一致。但也有学者认为糖尿病患者的免疫机制受到损害,从而影响干扰素的作用机制, Summers *et al*<sup>[4]</sup>报道糖尿病患者的树突状细胞产生干扰素的能力下降,这种干扰素的水平降低会影响T细胞介导的免疫反应,从而影响病毒的清除。

## 2 肝脂肪变对抗病毒疗效的影响

肝脂肪变作为脂代谢异常的一部分在临床中越来越常见,一方面由于生活方式的原因,脂肪肝发病率也逐年升高,另一方面慢性乙、丙型肝炎本身也可以诱发肝脂肪变。特别是丙型肝炎与脂代谢的关系目前研究较多,从慢性丙型肝炎患者的肝脏活检病理特点来看,肝脏脂肪变是其一个重要的病理学特征。Castéra<sup>[5]</sup>对于558例慢性丙肝患者进行分析,发现54%慢性丙肝合并脂肪肝,是肝纤维化的独立相关因素。Jármay *et al*<sup>[6]</sup>对于114例慢性丙肝患者进行分析,约74%

慢性丙肝合并脂肪肝,合并脂肪肝的患者血清总胆固醇、甘油三酯水平显著升高。

既然肝脂肪变与病毒性肝炎关系如此密切,推测其对病毒性肝炎的抗病毒疗效也可能会产生一定的影响, Cindoruk *et al*<sup>[7]</sup>对140例慢性乙型肝炎(42例HBeAg阳性和98例HBeAg阴性)应用聚乙二醇干扰素单独或联合拉米夫定治疗,结果显示获得持续应答者中合并脂肪肝和无脂肪变者的比例相似,提示肝脏的脂肪变对于慢性乙型肝炎的抗病毒治疗没有影响。

但对于慢性丙型肝炎则有争议,一项对儿童慢性丙肝合并脂肪肝的研究发现,合并脂肪肝的患儿肝纤维化更重,且对干扰素的应答率较低。合并脂肪肝的持续应答率为23%,而无脂肪变的患者的持续应答率可达53%<sup>[8]</sup>。Soresi *et al*<sup>[9]</sup>报道112例慢性丙型肝炎患者(其中64.3%合并肝脂肪变)应用聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗,获得SVR为41.1%,其中对于72例合并脂肪变的患者SVR仅33.3%,明显低于无肝脂肪变者(55%),提示肝脂肪变会削弱干扰素的长期疗效。但也有研究认为肝脂肪变对干扰素疗效影响不大, Hu *et al*<sup>[10]</sup>对美国退伍军人的多中心临床研究发现:357例慢性丙型肝炎中51.5%合并脂肪肝,33.3%存在III-IV的肝纤维化,经过校正,统计学分析显示只有脂肪变程度与肝纤维化程度成正相关,影响病毒学应答的独立因素只有HCV的基因型,而与肝脂肪变、肝纤维化无关。Hung *et al*<sup>[11]</sup>临床研究也显示肝脂肪变的发生和严重程度与干扰素的持续应答无关,脂肪肝的指标与体重指数和肝纤维化相关,而与肝脏的HAI指数无关。

进一步研究显示肝脂肪变对不同基因型丙型肝炎抗病毒治疗影响不一,由于HCV基因3型会引发与体质量指数无关的脂肪变性,其与肝脏脂肪变性相关较为密切,也可以说肝脏的脂肪变性主要是HCV基因3型病毒引发的,而非基因3型丙型肝炎并发的肝脂肪变与宿主的胰岛素抵抗有关<sup>[12]</sup>。因此理论上讲,对于基因3型的慢性丙型肝炎患者,成功的抗病毒治疗可伴以肝脂肪变的消失或显著改善。Westin *et al*<sup>[13]</sup>对231例应用聚乙二醇干扰素和利巴韦林联合治疗的慢性丙型肝炎患者进行了研究,结果发现:肝脂肪变对于基因3型以及非基因3型患者的早期病毒载量降低均有不利影响,但只对非基因3型患者的持续病毒应答有不利影响。所以,对于

## ■相关报道

Romero-Gómez于2006年详细的阐述了胰岛素抵抗与丙型肝炎的关系,并对抗病毒治疗的影响进行回顾。

非基因3型合并肝脂肪变的慢性丙型肝炎患者, 在抗病毒治疗前可给予减轻肝脂肪变的措施可能会提高抗病毒治疗的持续应答率, Romano *et al*<sup>[14]</sup>应用卡尼丁(具有降脂作用)联合干扰素和利巴韦林治疗70慢性丙型肝炎患者, 显示治疗结束时生化指标(ALT、AST、GGT)和代谢指标(TG、CHO)都明显改善, 且抗病毒结束时应答率和持续应答率都高于干扰素联合利巴韦林治疗组, 提示在抗病毒治疗的同时合并应用降血脂药物可能会提高抗病毒的应答率. 而对于基因3型患者则应尽早直接给予抗病毒治疗, Castéra *et al*<sup>[15]</sup>研究结果表明基因3型慢性丙型肝炎患者获得持续病毒学应答者肝脂肪变显著改善, 基因3型患者发生持续病毒学应答者肝脂肪变的改善率显著高于无应答者, 而非基因3型患者发生持续病毒学应答者和无应答者比较, 肝脂肪变的改善率差异无显著性. 因此, 对于基因3型的慢性丙型肝炎患者, 成功的抗病毒治疗可伴以肝脂肪变的消失或显著改善, 而理论上讲非基因3型慢性丙肝可在抗病毒前或同时应用降血脂药物治疗以提高持续应答率, 但临床实际疗效尚需进一步验证.

### 3 胰岛素抵抗和抗病毒关系

既往研究发现在注射 $\alpha$ 干扰素第一针就可以看到胰岛素抵抗的发生, 在第2周达到最高峰, 研究者认为可能是因为 $\alpha$ 干扰素可诱导促炎症因子, 影响了肝细胞的葡萄糖吸收, 但这种状态是短暂的, 因为在注射 $\alpha$ 干扰素的第12、24周时情况发现, 对于 $\alpha$ 干扰素治疗没有应答的患者, 胰岛素抵抗仍然存在, 而对于获得应答者, 胰岛素抵抗大多消失, 对于治疗结束的患者, 如果再次出现HCV RNA复发, 则胰岛素抵抗也多半随之发生, 这更有力的证明了HCV与胰岛素抵抗的密切关系.

影响 $\alpha$ 干扰素抗病毒的疗效的因素很多, 对于病毒而言, 基因型和病毒的负荷是影响疗效最重要的因素; 而对于宿主而言, 则因素较多, 包括HLA、体质量指数、肝脂肪变、人种、肝纤维化和代谢综合征. 如前所述, 基因1型的慢性丙型肝炎的肝脂肪变影响 $\alpha$ 干扰素疗效, 但基因3型肝脂肪变对 $\alpha$ 干扰素疗效无明显影响. 对于基因1型, 获得持续疗效者中的32%患者的HOMA指数小于2, 而无应答者中60%的患者HOMA指数大于2, 提示胰岛素抵抗和干扰素应答密切相关<sup>[16]</sup>, 但对331例无糖尿病的基因1型

慢性丙型肝炎应用 $\alpha$ 干扰素治疗, 结果发现是肝脂肪变而非胰岛素抵抗是影响干扰素的独立因素<sup>[17]</sup>. 究竟是肝脂肪变还是胰岛素抵抗是预测疗效的独立因素尚不清楚, 同时也说明二者的密切程度, 有学者认为由于HOMA指数的计算更为简便, 而肝脂肪变则需要进行肝活检, 具有一定风险, 所以对于基因1型慢性丙型肝炎是否可以用HOMA指数而非脂肪肝来作为预测干扰素疗效尚待进一步临床研究.

另外Persico *et al*也从宿主代谢因素的角度解释为何基因1型HCV比2型对干扰素应答差, 对198例HCV感染者应用干扰素治疗, 结果发现在无应答者中代谢综合征者、基因1型患者和SOCS3的表达密切相关, 单变量分析显示基因型、年龄、代谢综合征和SOCS3表达量与治疗应答相关, 但多因素分析显示只有SOCS3表达量是独立因素, 因此研究者认为, 基因1型之所以疗效差是因为基因型1诱发了SOCS3表达, 而SOCS3降低了应答率, 因此认为SOCS3从本质上影响干扰素疗效<sup>[18]</sup>. Walsh *et al*<sup>[19]</sup>也报道了145例慢性丙型肝炎应用干扰素治疗, 基因1型无应答者与SOCS3表达有关.

胰岛素抵抗降低 $\alpha$ 干扰素应答的机制还不明了.  $\alpha$ 干扰素和细胞表面受体结合后, 激活了Jak1和Tyk2, 进而激活STAT, 激活的STAT转运到核内, 在那里结合干扰素 $\alpha$ 2刺激因子. 最近研究发现, 在利用Hu7细胞制备HCV复制子中, 加入 $\alpha$ 干扰素可阻断HCV的复制, 但同时加入胰岛素后, 干扰素的这种抗病毒作用消失, 进一步研究发现胰岛素是通过PI3K和SOCS3来干扰干扰素的作用.

关于慢性丙型肝炎患者应用 $\alpha$ 干扰素抗病毒治疗对胰岛素抵抗的影响报道不一, Kawaguchi *et al*<sup>[20]</sup>报道认为通过抗病毒治疗后, 无应答者慢性丙型肝炎患者的HOMA指数无变化, 而对于取得持续疗效的患者, 患者的HOMA指数明显下降, 胰岛素受体1、2表达也明显恢复. 但Mello *et al*<sup>[21]</sup>对30例HCV感染合并2型糖尿病患者应用聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗6 mo, 无论患者有无应答, HOMA指数差异均无显著性. 而法国跟踪报道1例2000年诊断为糖尿病的40岁患者, 2002年开始应用胰岛素治疗, 2003年诊断为慢性丙型肝炎, 应用聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗, 治疗前HbA1c为7.7%, 治疗20 wk时, 因反复出现低血糖停用胰岛素治疗, 24 wk时检测HCV RNA仍阳性, 治疗为无应答, 随

### ■创新盘点

本文就干扰素抗丙型肝炎病毒的疗效与代谢综合征的各个指标, 如糖尿病、肝脂肪变、胰岛素抵抗等关系进行了详细的评述, 特别对胰岛素抵抗对干扰素疗效的影响及其影响的机制进行了深入的阐述, 为人们在应用干扰素抗丙肝病毒的预测时提供有价值的临床依据.

### ■同行评价

本文综述宿主的代谢综合征对慢性丙型肝炎抗病毒治疗的影响及可能的机制,选题新颖,学术价值较高,对指导临床医生抗病毒治疗有一定的意义。

停止治疗,但患者HbA1c转为正常4.7%,空腹血糖正常。研究者认为,即便 $\alpha$ 干扰素未获得持续疗效,也有患者的胰岛素抵抗状态好转,具体机制不明<sup>[22]</sup>。

目前,宿主的代谢因素,特别是代谢综合征与病毒性肝炎的抗病毒疗效的关系研究才刚刚开始,有些研究结果之间存在矛盾,提示还需要更深入的研究来揭示二者的关系,包括等级更高的循证医学和更有说服力的分子生物学的支持。进一步阐明二者的关系,将为慢性肝炎患者制定抗病毒方案提供相关的理论和临床实践依据,从而有助于临床上对病毒性肝炎进行更合理有效的治疗。

### 4 参考文献

- Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kanda T, Kojima H, Saisho H. Prevalence of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C: comparison with hepatitis B virus-infected and hepatitis C virus-cleared patients. *Liver Int* 2008; 28: 355-362
- Romero-Gómez M, Fernández-Rodríguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, Solá R, Pons JA, Salmerón J, Barcena R, Perez R, Carmona I, Durán S. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 48: 721-727
- Lecube A, Hernández C, Simó R, Esteban JI, Genesca J. Glucose abnormalities are an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2189-2195
- Summers KL, Marleau AM, Mahon JL, McManus R, Hramiak I, Singh B. Reduced IFN- $\alpha$  secretion by blood dendritic cells in human diabetes. *Clin Immunol* 2006; 121: 81-89
- Castéra L. Steatosis, insulin resistance and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52: 125-134
- Jármay K, Karácsony G, Nagy A, Schaff Z. Changes in lipid metabolism in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6422-6428
- Cindoruk M, Karakan T, Unal S. Hepatic steatosis has no impact on the outcome of treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 513-517
- Giannattasio A, Spagnuolo MI, Sepe A, Valerio G, Vecchione R, Vegnente A, Iorio R. Is HCV infection associated with liver steatosis also in children? *J Hepatol* 2006; 45: 350-354
- Soresi M, Tripi S, Franco V, Giannitrapani L, Alessandri A, Rappa F, Vuturo O, Montalto G. Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis. *Liver Int* 2006; 26: 1119-1125
- Hu KQ, Currie SL, Shen H, Cheung RC, Ho SB, Bini EJ, McCracken JD, Morgan T, Bräu N, Schmidt WN, Jeffers L, Wright TL. VA HCV-001 Study Group. Clinical implications of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C: a multicenter study of U.S. veterans. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 570-578
- Hung CH, Kuo FY, Wang JH, Lu SN, Hu TH, Chen CH, Lee CM, Eng HL. Impact of steatosis on long-term histological outcome in chronic hepatitis C after antiviral therapy. *Antivir Ther* 2006; 11: 483-489
- Cortez-Pinto H. Concluding remarks: metabolic syndrome, liver and HCV. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 Suppl 2: 83-85
- Westin J, Lagging M, Dhillon AP, Norkrans G, Romero AI, Pawlowsky JM, Zeuzem S, Schalm SW, Verheij-Hart E, Negro F, Missale G, Neumann AU, Hellstrand K. Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection. *J Viral Hepat* 2007; 14: 29-35
- Romano M, Vacante M, Cristaldi E, Colonna V, Gargante MP, Cammalleri L, Malaguarnera M. L-carnitine treatment reduces steatosis in patients with chronic hepatitis C treated with alpha-interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1114-1121
- Castéra L, Hézode C, Roudot-Thoraval F, Lonjon I, Zafrani ES, Pawlowsky JM, Dhumeaux D. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut* 2004; 53: 420-424
- 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
- D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1509-1515
- Persico M, Capasso M, Persico E, Svelto M, Russo R, Spano D, Crocè L, La Mura V, Moschella F, Masutti F, Torella R, Tiribelli C, Iolascon A. Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: Insulin resistance and response to antiviral therapy. *Hepatology* 2007; 46: 1009-1015
- Walsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM, Lipka GM, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. *Gut* 2006; 55: 529-535
- Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, Nagao Y, Yanagimoto C, Hanada S, Koga H, Sata M. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 570-576
- Mello V, Cruz T, Nuñez G, Simões MT, Ney-Oliveira F, Braga H, Araújo C, Cunha S, Schinoni MI, Cruz M, Parana R. Peripheral insulin resistance during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon plus ribavirin. *J Med Virol* 2006; 78: 1406-1410
- Tahrani A, Bowler L, Singh P, Coates P. Resolution of diabetes in type 2 diabetic patient treated with IFN- $\alpha$  and ribavirin for hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 291-293