

# 肝源性胰岛素抵抗的研究进展

黄涛, 秦波

黄涛, 秦波, 重庆医科大学附属第二医院感染科 重庆市 400010

作者贡献分布: 黄涛与秦波对此文所作贡献均等; 此课题由黄涛、秦波设计; 写作由黄涛完成; 秦波负责校对。

通讯作者: 秦波, 400010, 重庆市, 重庆医科大学附属第二医院感染科. cqjinbo@126.com

电话: 023-63693327

收稿日期: 2007-10-22 修回日期: 2008-02-04

## Progress in hepatogenous insulin-resistance

Tao Huang, Bo Qin

Tao Huang, Bo Qin, Department of Infectious Diseases, the Second Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Correspondence to: Bo Qin, Department of Infectious Diseases, the Second Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China. cqjinbo@126.com

Received: 2007-10-22 Revised: 2008-02-04

## Abstract

Chronic liver disease and insulin resistance are in close correlation and promote each other, which has been studied a lot in its field. In this article, we review the new progress in viral hepatitis, hepatic cirrhosis, hepatoma related to insulin resistance.

**Key Words:** Viral hepatitis; Hepatic cirrhosis; Hepatoma; Insulin resistance

Huang T, Qin B. Progress in hepatogenous insulin-resistance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(6): 653-657

## 摘要

慢性肝病与胰岛素抵抗紧密相关, 互相促进, 已经成为近年来研究的热点, 本文就病毒性肝炎、肝硬化、肝癌等在胰岛素抵抗方面的新进展作一综述。

**关键词:** 病毒性肝炎; 肝硬化; 肝癌; 胰岛素抵抗

黄涛, 秦波. 肝源性胰岛素抵抗的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(6): 653-657

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/653.asp>

[www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com)

## 0 引言

肝脏是葡萄糖代谢的主要器官<sup>[1-3]</sup>, 肝脏功能受损往往影响正常的糖代谢, 甚至可出现糖耐量减退或糖尿病, 这种继发于慢性肝功能损害的糖尿病统称为肝源性糖尿病<sup>[4]</sup>. 资料显示, 约有50%-80%的慢性肝病患者存在糖耐量异常, 糖尿病比率可达10%-20%, 其中慢性病毒性肝炎继发糖尿病的发生率达17.5%<sup>[5]</sup>. 而正常人群糖尿病发生率仅为0.6%. 在肝源性糖尿病的发病机制中胰岛素抵抗可能是最重要的因素, 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指胰岛素(insulin, INS)分泌量在正常水平时刺激靶细胞摄取和利用葡萄糖的生理效应显著减弱, 或者是靶细胞维持摄取、利用葡萄糖的正常生理效应需要超常量的INS, 并且常与高胰岛素血症并存. 大量临床实验研究表明病毒性肝炎、脂肪肝、肝炎后肝硬化等与胰岛素抵抗有密切联系, 现就近几年两者之间关系的研究进展综述如下。

## 1 病毒性肝炎与胰岛素抵抗

**1.1 乙型肝炎** 近年来研究表明, 肝脏和胰腺有着相似的组织结构和胚胎起源. 肝炎病毒除损害肝脏外, 对胰腺也有直接损害和亲和力, 免疫复合物的沉积, 破坏胰岛β细胞的分泌功能, 致血糖升高, 从而引起胰岛素抵抗。

乙型肝炎病毒(HBV)是一种亲肝而又具有泛嗜性的病毒. 1981年Shimoda首先在血清HBsAg阳性的尸检胰腺组织中检出HBV DNA. 此后, 随着核酸分子杂交技术的不断进步, 在动物和尸检的肝外组织中不断检出HBV DNA. 陆立 *et al*<sup>[6]</sup>在对12例乙型肝炎后肝硬化患者胰腺组织切片电镜下观察发现胰岛滤泡细胞α和β细胞均有所改变, 并伴有病毒颗粒存在, 提示DNA阳性可能会导致胰岛β细胞不能分泌成熟胰岛素, 而分泌更多的“假性胰岛素”, 同时乙型肝炎病毒感染导致机体免疫紊乱引起自身免疫性胰岛炎而所诱发产生的两种针对胰岛细胞及其细胞成分的自身免疫抗体即谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)和胰岛细胞抗体(ICA), 使β细胞功能受

## ■背景资料

近年来, 研究资料显示慢性肝病与糖尿病发病密切相关, 而胰岛素抵抗(IR)可能是发病机制的中心环节. 其中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感染中的作用、影响和机制还不清楚, 有待深入研究. 而肝硬化以及非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗之间联系的研究相对全面. 近年来对由肝衰竭、肝癌并发胰岛素抵抗而引起的糖源性肝衰竭导致患者的死亡引起了许多学者的重视。

## ■同行评议者

龚国忠, 教授, 中南大学湘雅二医院肝病研究中心

## ■研究前沿

慢性乙型和丙型肝炎病毒并发胰岛素抵抗已经引起相关专家的重视。病毒直接作用、炎症因子释放、脂肪代谢异常以及胰岛素信号转导障碍可能是导致IR的重要原因。而且IR还可促进肝病进展,并与病毒应答率相关,值得深入研究和探讨两者之间的机制。

损,β细胞胰岛素信号转导障碍,胰岛素分泌相对减少,导致葡萄糖的产生增多、利用下降,同时脂解作用增强,从而使血糖和血游离脂肪酸轻度的升高。升高的血糖和游离脂肪酸又会反馈作用于β细胞和外周其他靶组织,导致更强的胰岛素抵抗和β细胞功能障碍,形成恶性循环<sup>[7]</sup>。

**1.2 丙型肝炎** 近年来研究发现丙型肝炎病毒(HCV)感染可能是独立于慢性肝病之外的糖尿病发展的附加危险因素<sup>[8-9]</sup>。经过纵向研究证实,IR在糖尿病发病前10-20年就可能出现,他是糖尿病是否发生的最好预测因素。大量临床试验研究表明慢性丙型肝炎在未发展成肝硬化以前与健康对照组及慢性乙型肝炎组相比即存在明显的高胰岛素血症和IR。但是丙型肝炎病毒如何导致IR其机制尚不明确,目前认为两者的相关性主要有以下几点:

**1.2.1 HCV的肝外复制:** HCV也可在肝外如胰腺组织复制,可以造成胰腺组织及胰岛细胞破坏,导致β细胞功能降低, HCV感染可导致与病毒相关的自身免疫,造成交叉免疫反应,也会导致胰岛细胞破坏,β细胞功能降低,由于β细胞功能降低,使其在高血糖时分泌胰岛素功能下降,从而导致胰岛素抵抗。Masini *et al*<sup>[10]</sup>已在HCV阳性伴随有形态学改变和体外糖刺激胰岛素反应减弱的患者的胰岛β细胞中发现有病毒样颗粒。

**1.2.2 HCV铁沉积与IR:** Valenti *et al*<sup>[11]</sup>发现20%的丙型肝炎病毒感染的患者存在铁蛋白和(或)转铁蛋白饱和度的增高,而更多的患者则有肝脏铁沉积。肝脏铁含量的增加可能同时伴有胰腺铁沉积增多,使胰腺外分泌功能降低,影响胰岛素的分泌。同时也可能干扰肝内胰岛素的清除、下调胰岛素受体及其作用从而导致IR。

**1.2.3 HCV与SOCS-3:** 胰岛素与胰岛素受体结合后,胰岛素受体发生自身磷酸化而使胰岛素受体具有酪氨酸激酶的活性,引起胰岛素受体底物(IRS)磷酸化,由此把胰岛素信号逐级传递下去。IRS以IRS-1和IRS-2在胰岛素调节代谢的信号转导中的作用最重要。Kawaguchi *et al*<sup>[12]</sup>研究发现丙型肝炎病毒核心诱导生成的SOCS-3(suppressor of cytokine signaling-3)通过蛋白化作用促进IRS-1、2蛋白体的降解,使IRS-1、2表达下调,抑制胰岛素信号的转导,而导致胰岛素抵抗。

**1.2.4 TNF-α与IR:** 许多文献报道丙型肝炎病毒感染的患者血清中细胞因子(如TNF-α)有较高水平<sup>[13]</sup>,研究发现丙型肝炎病毒感染的患者血清TNF-α及

其受体都显著升高<sup>[14]</sup>,此外在非糖尿病的丙肝患者的肝脏活检标本中显示肝胰岛素信号转导通路有显著的损害<sup>[15]</sup>,这与TNF-α作用效应极为相似<sup>[16]</sup>。Shintani *et al*<sup>[17]</sup>通过对感染了丙型肝炎核心基因的小鼠模型的研究发现,肿瘤坏死因子可以干扰胰岛素受体底物-1的酪氨酸磷酸化,也可能是引起胰岛素抵抗的原因之一。目前文献表明TNF-α导致胰岛素抵抗的机制有:(1)TNF-α抑制脂肪细胞中胰岛素受体及其底物的酪氨酸磷酸化<sup>[16]</sup>;(2)TNF-α促进脂解作用,增加血清中游离脂肪酸的浓度,导致肌肉和肝脏的胰岛素抵抗<sup>[18]</sup>;(3)TNF-α下调脂肪细胞编码蛋白如IRS-1、GLUT-4、PPAR-α的基因表达<sup>[19]</sup>;(4)TNF-α通过直接的毒性作用或通过引起β细胞的胰岛素抵抗来干扰胰岛β细胞功能<sup>[18]</sup>。

**1.2.5 HCV脂肪变与IR:** 丙型肝炎病毒可直接导致脂肪肝变<sup>[20]</sup>,尤其是丙型肝炎病毒基因3型<sup>[21]</sup>,并且脂肪变的严重程度与丙型肝炎病毒的复制和HCV核心蛋白的表达相关。肝脏脂肪沉积也可导致胰岛素抵抗。但目前也有学者认为胰岛素抵抗是感染丙型肝炎病毒(HCV)患者发生脂肪变性的原因,而不是其结果。

**1.2.6 HCV抗病毒治疗与IR:** 目前许多研究发现感染HCV的患者经过抗病毒(干扰素加利巴韦林)治疗后,胰岛素抵抗得到明显的改善,提示对于这部分患者早期诊断和治疗IR不仅能够减轻病毒的复制而且还能够阻止病程进展以及增加干扰素加利巴韦林抗病毒治疗的持续病毒学应答率<sup>[22]</sup>。

**1.2.7 HCV基因型与IR:** Puzienza *et al*<sup>[23]</sup>通过分子生物学和生物化学技术在人肝癌细胞系(Huh-7)细胞里短暂表达HCV基因型3a或1b的核心蛋白来测量IRS-1和IRS-2的表达水平以及胰岛素信号转导通路中的其他因子。发现IRS-1的表达水平明显降低,而IRS-2表达水平无明显变化。其机制可能是基因3a型的HCV核心蛋白通过下调过氧化物酶增生物激活受体和上调SOCS-7(suppressor of cytokine signaling-7)促进IRS-1降解,而基因1b型的HCV核心蛋白则是通过激活哺乳类霉帕霉素靶分子(mammalian target of rapamycin mTOR)促IRS-1降解。提示3a或1b的HCV核心蛋白通过基因型特异机制下调IRS-1阻碍胰岛素信号转导导致胰岛素抵抗。

**1.2.8 HCV与胰岛素信号转导通路:** Aytug *et al*<sup>[24]</sup>发现感染丙型肝炎病毒可以导致IRS-1和胰岛素受体后缺陷,肝脏的IRS-1酪氨酸磷酸化作用

和PI3激酶的联合或活化的胰岛素信号缺失, 导致胰岛素抵抗。

总之, 丙型肝炎促进胰岛素抵抗而后者以一种基因依赖的方式诱导干扰素抵抗, 脂肪变和肝纤维化进展<sup>[25]</sup>。

## 2 肝炎后肝硬化与胰岛素抵抗

许多临床试验研究都发现肝炎后肝硬化患者存在着糖代谢的异常, 这种异常表现为葡萄糖耐量减低<sup>[26]</sup>, Kim *et al*<sup>[27]</sup>发现肝硬化导致的胰岛素抵抗的程度明显高于其他2型糖尿病引起的胰岛素抵抗, 造成这种异常的原因并不是由于胰岛素分泌不足, 相反肝硬化患者胰岛素处于高水平状态, 但胰岛素的敏感性却明显下降, 存在着肝性胰岛素降解受损。其机制可能是: 肝硬化时降解胰岛素减少对胰高血糖素、生长激素、儿茶酚胺、生长抑素等升高血糖的激素灭活作用减弱, 降解减少, 再加之肝内分流或侧支循环的形成, 使上述激素在血中浓度升高, 诱使胰岛素代偿性分泌增高; 也可能此时肝脏葡萄糖转运蛋白(GLUT1和GLUT4)的减少, 更加重肝硬化高胰岛素血症, 导致胰岛素抵抗。同时肝炎后肝硬化肝细胞内质网超微结构异常改变, 影响受体装配, 受体成熟障碍, 导致肝细胞膜上胰岛素受体数目减少<sup>[28]</sup>, 受体与胰岛素的亲和力减低, 以及受体后水平的一些关键酶的缺陷而发生肝源性糖尿病。近几年有学者提出门一腔静脉分流“逃逸”学说即门一腔静脉侧支循环的建立使体内多种物质都不必经过肝脏的代谢而直接进入体循环。首先, 口服糖类可直接进入体循环, 肝对葡萄糖的摄取率降低, 出现葡萄糖“逃逸现象”, 发生餐后高血糖; 其次, 侧支循环开放使胰岛素不通过肝脏直接进入体循环, 影响了胰岛素的灭活途径, 易出现高胰岛素血症; 再次, 血液中的胰岛素拮抗物质如胰高血糖素、糖皮质激素、生长激素及游离脂肪酸不必经肝脏清除, 加重了胰岛素抵抗。

## 3 非酒精性脂肪肝(NAFLD)与胰岛素抵抗

NAFLD疾病谱包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝硬化3种主要类型。目前认为脂代谢异常尤其是甘油三酯(TG)与IR所引发的高游离脂肪酸(FFA)、高胰岛素血症是NAFLD发病机制的中心环节<sup>[29]</sup>。其中胰岛素抵抗是NAFLD发生的关键因素<sup>[30]</sup>可通过抑制脂质氧化及提高脂肪酸和甘油三酯的合成等众多途径导致肝脏

脂肪变而不是肝脏纤维化<sup>[31]</sup>而诱发NAFLD, 研究发现脂联素水平的降低与胰岛素敏感性密切相关, 血浆脂联素水平的降低在NAFLD的发病机制和胰岛素抵抗中起了重要的作用<sup>[32]</sup>。有研究表明NAFLD患者脂联素水平降低, 且与肝组织脂肪变性程度呈负相关<sup>[33]</sup>, 并且脂肪组织脂联素基因mRNA表达与胰岛素抵抗指数呈负相关, 说明NAFLD患者的胰岛素抵抗与脂肪组织脂联素基因mRNA表达下降有关, 提示如果给予外源性脂联素可能是治疗胰岛素抵抗相关的NAFLD等代谢综合症的有效手段。同时脂肪因子<sup>[34]</sup>、游离脂肪酸<sup>[34]</sup>、瘦素<sup>[35]</sup>、抵抗素<sup>[36]</sup>等也是NAFLD发生胰岛素抵抗的致病因素。Duseja *et al*<sup>[37]</sup>建议采用胰岛素耐量测验来评估NAFLD人群的胰岛素抵抗的程度以进行有效的临床干预和饮食控制。目前尚有学者提出胰岛素抵抗是NAFLD的致病因素而非结果, 故目前两者之间的因果关系尚未完全阐明。

## 4 肝衰竭与胰岛素抵抗

肝衰竭患者极易并发细菌感染导致内毒素血症, 而内毒素、细菌、病毒等促进炎症因子的产生而进一步加剧内毒素血症加重肝衰竭。内毒素血症早期除了升高血乳酸水平外, 还可使肝脏与肌肉糖原合成和储存减少, 引起胰岛素刺激的脂肪合成降低。同时内毒素可促进肌肉和肝脏基础葡萄糖摄取增强, 但可使胰岛素刺激的葡萄糖摄取减少。表明内毒素可引起外周组织和肝脏对胰岛素的反应性降低, 并且内毒素血症也可造成胰岛β细胞损伤和功能异常, 这些都可能是肝衰竭时肝脏和肌肉胰岛素抵抗的重要机制。

## 5 肝癌与胰岛素抵抗

Yuan *et al*<sup>[38]</sup>研究结果发现长期的胰岛素刺激Hep G<sub>2</sub>细胞(人肝癌细胞)可以通过PI3K信号通路下调胰岛素的信号转导, 使胰岛素信号转导受到抑制, 导致胰岛素抵抗。此外, 炎症因子NF-κB的瀑布效应可能也是肝癌导致胰岛素抵抗的原因之一, NF-κB是在B细胞中发现的结合于免疫球蛋白κ轻链增强子上的一种转导因子, 能够与许多基因启动子区域的固定核苷酸序列结合而启动基因转录。近几年NF-κB在肝癌的发生发展中的作用引起了学者极大的兴趣, 乙型肝炎病毒HBXAg可以通过ras-raf-map激酶通路激活NF-κB促使病毒复制和向恶性转变, 抑制恶性细胞的凋亡, 促进肝癌的发生发展<sup>[39]</sup>。同时NF-κB可调控多种炎症因子如TNF-α、IL-6的过度表

### ■创新盘点

本文重点介绍肝炎病毒与胰岛素抵抗之间的相关性, 总结近几年国内外对乙肝、丙肝与胰岛素抵抗的研究进展, 使读者能更全面的了解肝炎病毒与胰岛素抵抗之间的关系, 提出亟待解决的问题和指出下一步的研究方向。



# ■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利用的效率下降,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。

达,目前已有大量文献表明炎症因子与胰岛素抵抗有直接关系。活化后的NF- $\kappa$ B可通过介导NO的合成及促进TNF- $\alpha$ 和IL-6的产生,而TNF- $\alpha$ 又可再激活NF- $\kappa$ B产生级联瀑布效应使炎症反应扩大导致IR<sup>[40]</sup>。

总之,慢性肝病可能与胰岛素抵抗互为因果,互相促进导致恶性循环。临床上两病合并较难治疗,但是经过正确的合理治疗、护理,可明显延缓病情的发展,也可大大降低病死率。病毒性肝炎患者经过正规的抗病毒治疗后胰岛素抵抗可以明显缓解甚至消失,这方面的进步有望为肝源性胰岛素抵抗治疗带来新的突破;今后亦可在慢性肝病抑制胰岛素信号转导机制方面进行进一步深入研究。

## 6 参考文献

- Picardi A, D'Avola D, Gentilucci UV, Galati G, Fiori E, Spataro S, Afeltra A. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 274-283
- Roden M, Bernroider E. Hepatic glucose metabolism in humans—its role in health and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 365-383
- Barthel A, Schmolli D. Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E685-E692
- Sibley SD, Palmer JP, Hirsch IB, Brunzell JD. Visceral obesity, hepatic lipase activity, and dyslipidemia in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3379-3384
- Kuriyama S, Miwa Y, Fukushima H, Nakamura H, Toda K, Shiraki M, Nagaki M, Yamamoto M, Tomita E, Moriwaki H. Prevalence of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic viral liver disease. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40: 116-122
- 陆立, 时德仁, 周燕, 东传凌. 胰腺乙型肝炎病毒感染及其与糖尿病的关系. *临床军医杂志* 2001; 29: 71
- Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 3-19
- Zein CO, Levy C, Basu A, Zein NN. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 48-55
- 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
- Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, Pollera M, Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, Torri S, Del Prato S, Mosca F, Filipponi F, Marchetti P. Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction. *Diabetes Care* 2005; 28: 940-941
- Valenti L, Pulixi EA, Arosio P, Cremonesi L, Biasotto G, Dongiovanni P, Maggioni M, Fargion S, Fracanzani AL. Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus (HCV) in the

- pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis. *Haematologica* 2007; 92: 1037-1042
- Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, Taniguchi E, Kumemura H, Hanada S, Maeyama M, Baba S, Koga H, Kumashiro R, Ueno T, Ogata H, Yoshimura A, Sata M. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004; 165: 1499-1508
  - Elsammak M, Refai W, Elawaf A, Abdel-Fattah I, Abd Elatti E, Ghazal A. Elevated serum tumor necrosis factor alpha and ferritin may contribute to the insulin resistance found in HCV positive Egyptian patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 527-534
  - Neuman MG, Benhamou JP, Bourliere M, Ibrahim A, Malkiewicz I, Asselah T, Martinot-Peignoux M, Shear NH, Katz GG, Akremi R, Benali S, Boyer N, Lecomte L, Le Breton V, Le Guldud G, Marcellin P. Serum tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta levels in chronic hepatitis C patients are immunomodulated by therapy. *Cytokine* 2002; 17: 108-117
  - Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38: 1384-1392
  - Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14: 447-455
  - 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
  - Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 Suppl 3: 24-34
  - Ruan H, Hachohen N, Golub TR, Van Parijs L, Lodish HF. Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. *Diabetes* 2002; 51: 1319-1336
  - 成军. 慢性丙型肝炎肝脂肪变性的机制及其意义. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 999-1003
  - Bugianesi E, Marchesini G, Gentilecore E, Cua IH, Vanni E, Rizzetto M, George J. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: Role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology* 2006; 44: 1648-1655
  - Parise ER, de Oliveira AC. Insulin resistance in chronic hepatitis C. *Arq Gastroenterol* 2007; 44: 178-184
  - Pazienza V, Clement S, Pugnale P, Conzelman S, Foti M, Mangia A, Negro F. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. *Hepatology* 2007; 45: 1164-1171
  - Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients

- with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38: 1384-1392
- 25 Romero-Gomez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7075-7080
- 26 Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts EH. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 677-681
- 27 Kim MG, Choi WC. Differential diagnosis of diabetes mellitus caused by liver cirrhosis and other type 2 diabetes mellitus. *Korean J Hepatol* 2006; 12: 524-529
- 28 时德仁, 陆立, 王建华, 东传凌, 从闻天. 肝硬变患者肝胰组织中HBV DNA的分布. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 751-754
- 29 Choudhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 575-594
- 30 Duseja A, Murlidharan R, Bhansali A, Sharma S, Das A, Das R, Chawla Y. Assessment of insulin resistance and effect of metformin in nonalcoholic steatohepatitis--a preliminary report. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23: 12-15
- 31 Sakurai M, Takamura T, Ota T, Ando H, Akahori H, Kaji K, Sasaki M, Nakanuma Y, Miura K, Kaneko S. Liver steatosis, but not fibrosis, is associated with insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2007; 42: 312-317
- 32 Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, Federspil G, Sechi LA, Vettor R. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 113-118
- 33 Schneider JG, von Eynatten M, Schiekofer S, Nawroth PP, Dugi KA. Low plasma adiponectin levels are associated with increased hepatic lipase activity in vivo. *Diabetes Care* 2005; 28: 2181-2186
- 34 Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med* 2006; 119: S10-S16
- 35 Anderwald C, Muller G, Koca G, Fornsinn C, Waldhausl W, Roden M. Short-term leptin-dependent inhibition of hepatic gluconeogenesis is mediated by insulin receptor substrate-2. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 1612-1628
- 36 Zhou L, Li Y, Xia T, Feng S, Chen X, Yang Z. Resistin overexpression impaired glucose tolerance in hepatocytes. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 189-195
- 37 Duseja A, Thumburu KK, Das A, Dhiman RK, Chawla YK, Bhadada S, Bhansali A. Insulin tolerance test is comparable to homeostasis model assessment for insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 170-173
- 38 Yuan L, Ziegler R, Hamann A. Metformin modulates insulin post-receptor signaling transduction in chronically insulin-treated Hep G2 cells. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 55-60
- 39 Pan J, Duan LX, Sun BS, Feitelson MA. Hepatitis B virus X protein protects against anti-Fas-mediated apoptosis in human liver cells by inducing NF-kappa B. *J Gen Virol* 2001; 82: 171-182
- 40 Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25: 4-7

## ■同行评价

本文行文流畅, 内容全面, 有一定的参考价值。

编辑 师忠芳 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008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.