

血糖和血糖波动与肝纤维化

邵佳亮, 胡国信

邵佳亮, 胡国信, 南昌大学第一附属医院感染内科 江西省南昌市 330006
胡国信, 副教授, 硕士生导师, 主要从事病毒性肝炎、肝纤维化的临床与实验研究。
江西省卫生厅科技计划基金资助项目, No. 20091038
作者贡献分布: 本文由邵佳亮与胡国信共同综述, 胡国信审校。
通讯作者: 胡国信, 副教授, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院感染内科, huguoxin8228@sina.com
电话: 0791-8692571
收稿日期: 2010-02-24 修回日期: 2010-04-26
接受日期: 2010-05-07 在线出版日期: 2010-05-08

Blood glucose, blood glucose fluctuation and hepatic fibrosis

Jia-Liang Shao, Guo-Xin Hu

Jia-Liang Shao, Guo-Xin Hu, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Supported by: the Science and Technology Program of Jiangxi Provincial Health Department, No. 2009308
Correspondence to: Associate Professor Guo-Xin Hu, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. huguoxin8228@sina.com
Received: 2010-02-24 Revised: 2010-04-24
Accepted: 2010-05-07 Published online: 2010-05-08

Abstract

Hepatic fibrosis is a common pathologic process shared by many chronic hepatic diseases and will ultimately result in hepatic cirrhosis. Due to improvement in living standards and changes in eating habits, the incidence of diabetes is continuously increasing. Nowadays, mounting evidence shows a link between diabetes and liver fibrosis. This article briefly summarizes recent advances and future prospects in research on the relationship among hyperglycemia, blood glucose fluctuation and hepatic fibrosis.

Key Words: Blood glucose; Blood glucose fluctuation; Hepatic fibrosis

Shao JL, Hu GX. Blood glucose, blood glucose fluctuation and hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(13): 1301-1305

摘要

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是肝硬化的早

期阶段, 是各种慢性肝病的共同病理过程, 并最终发展成为肝硬化。随着生活水平的提高、饮食习惯的改变, 糖尿病的发病率逐年升高。目前有很多资料证实了糖尿病与HF有关联。本文简要总结了近年来国内外学者在高血糖和波动血糖与HF关系研究中取得的共识与现状, 并就其研究进展进行讨论和展望, 以期加深人们对血糖和波动血糖与HF的认识并积极开展有关方面的研究。

关键词: 血糖; 血糖波动; 肝纤维化

邵佳亮, 胡国信. 血糖和血糖波动与肝纤维化. *世界华人消化杂志* 2010; 18(13): 1301-1305
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1301.asp>

0 引言

肝纤维化(hepatic fibrosis)是肝脏对各种原因所致肝损伤的“创伤愈合”反应, 是组织发生修复反应时细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成、降解与沉积不平衡而引起的病理过程, 它是各种肝病导致肝硬化的共同途径。如何治疗这类患者是世界性难题。近20年来, 随着细胞学和分子生物学技术的发展, 肝纤维化的研究取得了长足进展。主要表现在^[1-5]: (1)确立了肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)激活、转化是肝纤维化发生、发展的核心环节; (2)肝纤维化的分子病理机制逐渐了解, 尤其是影响HSC生物学行为的调控机制, 如血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)介导的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路(主要包括Raf-MEK-ERK、SEK-MKK-JNK、MEKK-MKK-P38)、转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)-Samd信号通路等参与了HSC的活化、增殖、胶原合成等; (3)明确了肝纤维化以及一定程度的肝硬化是完全可逆转的观点; (4)阐明了调控HSC的激活、增殖、转化、凋亡及ECM合成与分解是防治肝纤维化研究的重点。最近国际著名肝病专家Friedman教授^[6]对近5-10年

■背景资料

随着人们生活水平的提高、膳食结构变化和生活方式的改变, 我国糖尿病(包括1型和2型)的发病率逐年升高。据最新报道中国是世界上三个糖尿病大国之一, 居第2位, 糖尿病已成为我国最重要的非传染性流行病之一。高血糖作为糖尿病的主要特征, 对许多脏器如肾脏、心脑血管纤维化的形成具有明显促进作用, 与肝脏纤维化的关系也在研究之中。已有证据显示在糖尿病患者中, 终末期肝病的死亡率比心血管疾病高。近年来许多实验研究与临床资料均证实高血糖与HSC、肝纤维化关系密切。

■同行评议者

范建高, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科

■ 研发前沿

目前胰岛素增敏剂成为治疗NAFLD性肝纤维化的研究热点,主要包括噻唑烷二酮(TZDs, PPAR γ 激活剂)和二甲双胍2类。

肝纤维化研究进行了总结,认为与肝纤维化有关的临床和基础研究均取得了巨大进展,同时也指出不同病因的肝纤维化其发生、发展的机制不同,防治措施也不同。因此,在肝纤维化的研究中仍有许多亟待解决的问题。比如临床上经常遇到的疾病-糖尿病并肝纤维化、肝硬化。人们要问,高血糖作为糖尿病的主要表现形式,他是如何致肝损伤?如何形成肝纤维化?又如何早期防治?阐明这些问题,对于丰富肝纤维化发生机制,完善肝纤维化的防治策略具有重要意义。

1 高血糖与HSC、肝纤维化的关系

随着人们生活水平的提高、膳食结构变化和生活行为方式的改变,我国糖尿病(包括1型和2型)的发病率逐年升高。据最新报道中国是世界上三个糖尿病大国(印度、中国、美国)之一,居第2位,糖尿病已成为我国最重要的非传染性流行病之一^[7]。高血糖作为糖尿病的主要特征,对许多脏器如肾脏、心脑血管纤维化的形成具有明显促进作用,与肝脏纤维化的关系也在研究之中^[8,9]。已有证据显示在糖尿病患者中,终末期肝病的死亡率比心血管疾病高^[10]。近年来许多实验研究与临床资料均证实高血糖与HSC、肝纤维化关系密切。

1.1 实验研究 Paradis等^[11]用葡萄糖或胰岛素培养HSC,发现结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)基因和蛋白表达均显著增加,当在HSC培养液中加入葡萄糖时发现I型前胶原mRNA表达轻微增加,提示高糖和胰岛素是纤维化进展中的一个关键因素。Sugimoto等^[12]发现高糖可通过诱导MAPK磷酸化等导致HSC增生和I型胶原的产生。最近国内学者焦明丽等研究显示,高血糖可能通过刺激HSC-T6分泌TGF- β 1、PDGF、III型前胶原(type III procollagen, PCIII)、CTGF、PDGF-BB、透明质酸酶(hyaluronic acid, HA)及层黏蛋白(laminin, LN)促进肝纤维化^[13,14]。此后,进一步的体内实验表明高血糖可通过诱导肝脏 α -SMA、CTGF表达,促进肝脏HSC活化、增殖,促进肝纤维化的形成,加重大鼠肝纤维化的程度^[15]。李芹等^[16]通过观察不同浓度葡萄糖对大鼠HSC增殖的影响,以进一步探讨糖尿病性肝纤维化的发生机制,发现不同高浓度的葡萄糖均能激活HSC,导致HSC增殖, DNA合成增加,且HSC增殖及其DNA合成随葡萄糖浓度增加而增加,呈剂量依

赖性。范建高等^[17]探讨了高血糖对CCl₄中毒大鼠肝纤维化进展的影响,结果发现高血糖能加剧CCl₄相关肝损伤,促进肝纤维化、肝硬化的发生发展。研究者还发现糖尿病+CCl₄组肝组织炎症活动度计分(HAI)并不比血糖正常+CCl₄组高,肝脂肪变程度在糖尿病+CCl₄组反而下降,提示高血糖可能并非通过肝脂肪变性和炎症途径加剧CCl₄相关肝纤维化。朱春晖等^[18]观察了糖尿病树鼯肝脏病理变化,通过Masson染色和电镜观察证实糖尿病组动物模型注射链脲佐菌素(STZ)后8 wk出现早期肝纤维化病理改变,高血糖能促进肝纤维化的形成。同时也发现早期糖尿病肝损害在轻度脂肪变性(仅有小泡性的脂肪变性)时,肝纤维染色及电镜下已有胶原纤维增生,因此作者认为肝脂肪变性并不一定是糖尿病肝纤维化发展中的必然过程,与范建高等^[17]观点一致。

1.2 临床研究 Abrams等^[19]报道在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD),高血糖与肝脏炎症及汇管区纤维化密切相关;Raynard等^[20]前瞻性观察了268例酒精性肝病患者的血糖水平与肝纤维化的关系,研究表明血糖水平与肝纤维化积分正相关,血糖是酒精性肝病进展到肝纤维化的独立危险因素;有学者回顾性研究了血糖与慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者发生肝纤维化的关系,结果显示高血糖的CHC患者发生肝纤维化的比例显著高于同样病程下的正常血糖患者,且随着时间的延长上述情况更明显,认为高血糖是丙型肝炎(viral hepatitis type C, HCV)感染者肝纤维化程度的独立预测因素^[21];Haukeland等^[22]对83名肝活检确诊的NAFLD进行随访,发现伴有2型糖尿病或糖耐量异常的NAFLD患者肝纤维化或肝硬化发生率明显增加。

综上所述,说明糖尿病与肝纤维化发生、发展密切相关,因此有必要对高血糖促使肝纤维化形成与发展的机制作进一步探讨。

2 波动性高血糖对机体靶器官的影响

众所周知,高血糖对糖尿病患者组织器官的损害是通过慢性持续性(持续性高血糖)和血糖水平波动(波动性高血糖)两种方式体现^[23]。波动性高血糖是指间歇性或阵发性高血糖状态,亦称血糖漂移。早期,人们对持续性高血糖与糖尿病的并发症研究较多。近年来研究表明,持续性高血糖和波动性高血糖均为糖尿病的特征和危险因素,糖尿病慢性并发症的发生、发展不仅与

血糖水平的持续升高密切相关, 而且与血糖的波动性有密切关系, 血糖波动越大, 糖尿病慢性并发症的发生率越高、预后越差. 因此波动性高血糖及其对靶器官的损害已成为糖尿病学研究的新热点^[24,25]. 目前也有许多实验研究与临床试验研究来证实血糖波动与靶器官损害的情况.

2.1 实验研究 Quagliario等^[26]在培养人脐静脉内皮细胞时, 分别给予稳定低糖浓度(5 mmol/L)、稳定高糖浓度(20 mmol/L)和波动性高糖浓度(5 mmol/L和20 mmol/L每24 h交替)的培养环境, 2 wk后发现3组细胞的蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)活性分别为基础状态的150%、350%和600%, 提示波动性高血糖较稳定性高血糖更强烈地激活PKC的表达. PKC又可激活MAPK信号通路, 使细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、E2选择素的表达上调, 促使细胞凋亡及DNA的氧化损伤, 这些效应均可以促进糖尿病并发症的发展. 同时, 他们还发现恒定性与间歇性高浓度葡萄糖均可通过依赖PKC活化的还原型辅酶 I / II NADPH氧化酶刺激活性氧的过度生成导致细胞凋亡的增加, 而间歇性状态更为明显, 支持葡萄糖浓度的波动参与了糖尿病血管损伤的形成^[27]. Takeuchi等^[28]在培养大鼠肾小球系膜细胞(mesangial cells, MCs)时, 分别给予稳定低糖浓度(5 mmol/L)、稳定高糖浓度(25 mmol/L)和波动性高糖浓度(5 mmol/L和25 mmol/L每24小时交替)的培养环境, 10 d后发现波动高糖组胶原III含量分别为稳定低糖组和稳定高糖组的329%和110%, 而胶原IV的含量分别为31%和14%, 提示波动性高糖较稳定性高糖更强烈地促进系膜细胞分泌胶原. Jones等^[29]也报道高糖培养可影响肾小管细胞的增殖和胶原合成等, 而波动性高糖培养可使这些效果更显著. 张晋欣等^[30]探讨波动性与持续性高糖对血管内皮细胞生存及凋亡的影响, 结果表明持续高葡萄糖(25 mmol/L)条件下细胞生存率低于正常浓度, 而波动性高糖(5.5或25 mmol/L)条件下细胞生存率又低于持续高糖, 凋亡率则相反, 揭示波动性高糖较持续性高糖对血管内皮细胞具有更强的损伤效应, 且是独立于持续性高糖之外的血管内皮细胞伤害因素. 刘江华等^[31]以体外培养人脐静脉内皮细胞为研究对象, 分别检测波动性高糖(5 mmol/L或20 mmol/L)与恒定性高糖(20 mmol/L)环境下内皮细胞合成的血管舒张因子前列环素

(prostaglandin I₂, PGI₂)及一氧化氮(nitrogen monoxidum, NO)的含量, 同时观察培养液中丙二醛含量的变化. 结果发现, 相对于恒定性高血糖, 波动性高血糖能更显著地降低内皮细胞PGI₂与NO的生成, 从而提示波动性高血糖对血管内皮细胞有更强的损伤作用. 赵晟等^[32]建立急性血糖波动和持续性高血糖雄性Wistar大鼠动物模型, 建模48 h后发现血糖波动组大鼠肝细胞凋亡率显著高于对照组及持续性高血糖组($P<0.05$), 并揭示其机制可能为血糖波动能诱导氧化应激增强, 进而使Jun氨基末端激酶-1、肝细胞内核因子- κ B细胞信号转导途径激活. 以上这些实验在细胞、分子以及基因水平上揭示, 如果细胞处于剧烈波动的糖环境, 受到的影响较持续性高血糖环境更大.

2.2 临床试验研究 尽管还没有来自随机临床试验的结论性证据, 但越来越多的临床试验强烈提示, 血糖波动与糖尿病并发症显著相关. Ceriello等^[33]通过葡萄糖钳夹实验对正常受试者和2型糖尿病患者给以5、10、15 mmol/L, 以及5-15 mmol/L每间隔6 h的血糖浓度, 结果发现血糖波动组的血浆硝基酪氨酸-3及24 h尿前列腺素- α (两指标均反映机体氧化应激水平)较恒定高血糖组明显增多. Gimeno-Orna等^[34]对130例无糖尿病视网膜病变的2型糖尿病患者随访5.2年, 结果表明空腹血糖的变异度是糖尿病视网膜病变的独立危险因素. 陈海燕等^[35]对38例老年2型糖尿病患者超声检测下肢血管, 根据病变程度分为轻中度病变组和重度病变组. 应用动态血糖监测系统对两组患者血糖连续监测3 d, 计算平均血糖波动幅度、最大血糖波动幅度等, 结果发现平均血糖波动幅度、最大血糖波动幅度等明显增高, 得出结论血糖波动是老年2型糖尿病下肢血管病变的危险因素. 方小正等^[36]探讨169例2型糖尿病患者波动性高血糖状态对微血管病变的影响, 结果显示慢性波动性高血糖组(II组)餐后2 h血糖显著高于慢性持续性高血糖组(I组), 餐后2 h胰岛素与餐后2 h C肽水平显著低于I组, II组微血管并发症发生率显著高于I组($P<0.01$), 研究提示2型糖尿病在波动性高血糖状态下微血管病变明显增加.

目前国内外有关血糖波动与HSC、肝纤维化关系的报道鲜见, 最近我们对此进行了一些探索, 我们采用稳定性低糖浓度(5.5 mmol/L)、稳定性高糖浓度(20 mmol/L)和波动性高糖浓度(5.5 mmol/L和20 mmol/L每8 h交替)的培养环境

■ 相关报道

Paradis等用葡萄糖或胰岛素培养HSC, 发现结缔组织生长因子(CTGF)基因和蛋白表达均显著增加, 当在HSC培养液中加入葡萄糖时发现I型前胶原mRNA表达轻微增加, 提示高糖和胰岛素是纤维化进展中的一个关键因素.

■同行评价

本文综述内容新颖,层次清晰,具有较好的可读性。

干预HSC,稳定性高糖组和波动性高糖均能促进HSC的增殖,与稳定性低糖组比较,都有显著性差别($P<0.05$)且以波动性高糖组更显著。

3 糖尿病相关肝纤维化的防治

目前尚无针对糖尿病患者肝纤维化的特异性干预方法,大多报道均是针对糖尿病并非酒精性脂肪肝性肝纤维化的药物。目前胰岛素增敏剂成为治疗NAFLD性肝纤维化的研究热点,主要包括噻唑烷二酮(TZDs, PPAR γ 激活剂)和二甲双胍2类。多项临床研究发现非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)患者口服罗格列酮或吡格列酮48 wk后发现胰岛素抵抗和生化指标、肝纤维化程度均明显改善^[37];然而最近的一项吡格列酮对照研究证实,肝酶水平和组织学上炎症程度虽下降显著,但纤维化改善不明显^[38]。因此PPAR γ 激活剂在肝纤维化过程中所发挥的作用仍未完全阐明,是否具有抗纤维化的作用亦尚无定论,同时药物的不良反应也不可忽视^[39]。二甲双胍可减少肝糖生成和增加外周组织糖利用,有报道其有改善NAFLD患者的肝纤维化^[40]。但Marchesini等^[41]的研究中,20例NASH患者服用二甲双胍肝酶指标有显著改善,而缺乏改善肝纤维化组织学证据。因此,对二甲双胍的疗效也有争议。正如Friedman教授指出,近30年来西方发达国家对肝纤维化和肝硬化的发病机制研究虽深,但在肝纤维化防治方面成果却不多^[42]。因此研发防治糖尿病性肝纤维化的药物势在必行。最近王蓉蓉等^[43]研究了中药银杏叶提取物(EGB)对2型糖尿病性NASH大鼠肝纤维化模型的干预作用,结果表明EGB可减轻模型大鼠糖、脂代谢异常的程度,减少肝脏I、III型胶原的mRNA表达。中医中药是我国原创学科,中医药抗肝纤维化、降血糖是我国特色和优势,筛选新的有效中药,发挥中药的多途径、多环节、多靶点抗糖尿病性肝纤维化的作用,使我国糖尿病性肝病的研究在国际学术界独树一帜具有重大意义。

4 结论

随着国内外学者对肝纤维化研究的广泛深入,发现不同病因的肝纤维化的发生机制和防治策略不同。已有证据显示在糖尿病患者中,终末期肝病的死亡率比心血管疾病高,但目前对糖尿病导致肝纤维化的机制仍然了解甚少,防治措施缺乏。作为糖尿病的独立危险因素之一的波动性血

糖,对机体组织器官的影响大于持续性血糖,但目前国际上尚无有关波动血糖与肝纤维化、肝硬化关系的研究。因此积极开展血糖、波动血糖与肝纤维化的研究具有重要的意义。

5 参考文献

- Friedman SL. Hepatic fibrosis - overview. *Toxicology* 2008; 254: 120-129
- 贾继东, 李海. 肝脏纤维化基础和临床研究进展. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 5-6
- 邓群, 张一, 胡国信, 袁镗, 袁芳, 黄艳琴. 羟基喜树碱对大鼠肝星状细胞增殖抑制的最佳浓度. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 554-559
- 张一, 邓群, 胡国信, 袁镗, 袁芳, 黄艳琴. 羟基喜树碱对HSC-T6细胞增殖与凋亡的影响. *中华肝脏病杂志* 2010; 18: 199-203
- 马超, 马红. P38丝裂原活化蛋白激酶信号通路与肝星状细胞. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 68-73
- Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669
- 潘长玉. 从循证医学看糖尿病伴高血压患者的血压管理策略. *中华糖尿病杂志* 2010; 26: 1-5
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203
- Gnudi L, Thomas SM, Viberti G. Mechanical forces in diabetic kidney disease: a trigger for impaired glucose metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2226-2232
- Tolman KG, Fonseca V, Tan MH, Dalpiaz A. Narrative review: hepatobiliary disease in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 946-956
- Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, Conti M, Huet S, Ba N, Buffet C, Bedossa P. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001; 34: 738-744
- Sugimoto R, Enjoji M, Kohjima M, Tsuruta S, Fukushima M, Iwao M, Sonta T, Kotoh K, Inoguchi T, Nakamura M. High glucose stimulates hepatic stellate cells to proliferate and to produce collagen through free radical production and activation of mitogen-activated protein kinase. *Liver Int* 2005; 25: 1018-1026
- 焦明丽, 任莉, 袁新明. 高糖对肝星状细胞增殖及对转化生长因子 β 1、血小板衍生生长因子和III型前胶原表达的影响. *西安交通大学学报(医学版)* 2009; 30: 554-558
- 袁新明, 焦明丽, 任莉, 常远红. 高糖对肝星状细胞T6表达结缔组织生长因子、血小板衍生生长因子BB及层黏蛋白和透明质酸的影响. *中国医科大学学报* 2008; 37: 739-741
- 方瑜洁, 袁新明. 高血糖对肝纤维化大鼠肝组织 α -SMA和CTGF表达的影响. *中国现代医药杂志* 2009; 11: 1-4
- 李芹, 邓存良, 陈庄, 王明勇. 高糖、胰岛素对大鼠肝星状细胞增殖影响. *中国现代医学杂志* 2009; 19: 1669-1672
- 范建高, 田丽艳, 蔡晓波, 钱燕, 杨兆瑞, 徐正婕. 高血

- 糖对四氯化碳中毒大鼠肝纤维化进展的影响. 中华肝脏病杂志 2006; 14: 58-60
- 18 朱春晖, 洗苏, 韦敏怡, 秦映芬, 周嘉. 糖尿病树鼯肝脏病理分析. 中国现代医学杂志 2007; 17: 543-546
- 19 Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: A spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2004; 40: 475-483
- 20 Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, Naveau S. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002; 35: 635-638
- 21 Ratziu V, Munteanu M, Charlotte F, Bonyhay L, Poynard T. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 39: 1049-1055
- 22 Haukeland JW, Konopski Z, Linnestad P, Azimy S, Marit Løberg E, Haaland T, Birkeland K, Bjørø K. Abnormal glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1469-1477
- 23 Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 2: S150-S154
- 24 Piconi L, Corgnani M, Da Ros R, Assaloni R, Pilego T, Ceriello A. The protective effect of rosuvastatin in human umbilical endothelial cells exposed to constant or intermittent high glucose. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 38-45
- 25 贾伟平. 信息改变认知: 动态血糖监测在临床中的应用. 中华医学杂志 2009; 89: 649-650
- 26 Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52: 2795-2804
- 27 Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zuodar G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production. *Atherosclerosis* 2005; 183: 259-267
- 28 Takeuchi A, Throckmorton DC, Brogden AP, Yoshizawa N, Rasmussen H, Kashgarian M. Periodic high extracellular glucose enhances production of collagens III and IV by mesangial cells. *Am J Physiol* 1995; 268: F13-F19
- 29 Jones SC, Saunders HJ, Qi W, Pollock CA. Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells. *Diabetologia* 1999; 42: 1113-1119
- 30 张晋欣, 李兴. 波动性高糖对血管内皮细胞生存及凋亡的影响. 中国现代药物应用 2009; 3: 4-6
- 31 刘江华, 宓宝斌, 廖二元, 柏勇平, 刘宗汉, 全智华, 文格波. 波动性高糖对内皮细胞血管舒张因子合成的影响. 中国动脉硬化杂志 2006; 14: 55-56
- 32 赵晟, 杨智勇, 张微, 李艳, 韩萍. 急性血糖波动对肝细胞凋亡的影响及可能的机制研究. 中国全科医学 2010; 13: 157-159
- 33 Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, Boemi M, Giugliano D. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1349-1354
- 34 Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B, Lou-Arnal LM. Fasting plasma glucose variability as a risk factor of retinopathy in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 78-81
- 35 陈海燕, 李明龙, 赵树娥, 张莹莹, 李茵茵. 老年2型糖尿病患者血糖波动与下肢血管病变的关系. 中国老年学杂志 2008; 28: 153-155
- 36 方小正, 陈敏, 李红, 卢正红. 波动性高血糖状态与糖尿病微血管病变的研究. 医学临床研究 2008; 25: 1945-1947
- 37 Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y, Liang TJ, Yanovski JA, Kleiner DE, Hoofnagle JH. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-196
- 38 Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, Balas B, Gastaldelli A, Tio F, Pulcini J, Berria R, Ma JZ, Dwivedi S, Havranek R, Fincke C, DeFronzo R, Bannayan GA, Schenker S, Cusi K. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-2307
- 39 冯业霜, 马红, 岳兰萍, 刘天会, 丛敏, 尤红, 贾继东. 罗格列酮对大鼠肝星状细胞 I 型胶原和基质金属蛋白酶组织抑制因子1表达的影响. 中华肝脏病杂志 2009; 17: 66-67
- 40 Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23-28
- 41 Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-894
- 42 Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis -- fact or fantasy? *Hepatology* 2006; 43: S82-S88
- 43 王蓉蓉, 苏志涛, 王环, 王文艳, 吴晓桦, 万丽, 陈丽玲, 陈筱菲, 陈国荣. 银杏叶提取物对2型糖尿病大鼠肝纤维化的影响. 中华肝脏病杂志 2008; 16: 942-943

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕