

# 糖尿病参与肝炎病毒相关性肝癌发生的研究进展

张慧, 张庆

张慧, 张庆, 中国人民武装警察部队总医院 北京市 100039  
张慧, 主要从事消化系统肿瘤的研究。  
作者贡献分布: 本文综述由张慧完成; 张庆负责审校。  
通讯作者: 张庆, 副主任医师, 硕士生导师, 100039, 北京市海淀区永定路69号, 中国人民武装警察部队总医院. zqy6920@sina.com  
电话: 010-57976854  
收稿日期: 2013-05-02 修回日期: 2013-05-28  
接受日期: 2013-07-31 在线出版日期: 2013-09-18

## Progress in understanding role of diabetes mellitus in the development of hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma

Hui Zhang, Qing Zhang

Hui Zhang, Qing Zhang, the General Hospital of the Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China  
Correspondence to: Qing Zhang, Associate Chief Physician, the General Hospital of the Chinese People's Armed Police Forces, 69 Yongding Road, Haidian District, Beijing 100039, China. zqy6920@sina.com  
Received: 2013-05-02 Revised: 2013-05-28  
Accepted: 2013-07-31 Published online: 2013-09-18

## Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors. Hepatitis B or hepatitis C virus infection has been considered the most important etiologic factor for human HCC. Recently, it has been suggested that diabetes mellitus is a risk factor for HCC, and that insulin resistance as a critical component of diabetes mellitus pathogenesis may be involved in the occurrence of hepatitis virus-related HCC. Since IRS-1-Ser312 is a molecule that is involved in the pathogenesis of both hepatitis C virus and diabetes mellitus, IRS-1 or ROS may play a role in the development of HCC associated with diabetes mellitus and hepatitis B virus. Hence, diabetes mellitus and hepatitis virus not only are independent risk factors for HCC but also interact with each other to contribute to the development of this malignancy.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Diabetes

mellitus; Hepatitis B virus; Hepatitis C virus

Zhang H, Zhang Q. Progress in understanding role of diabetes mellitus in the development of hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(26): 2655-2660 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2655.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i26.2655>

## 摘要

肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 肝炎病毒感染(乙型肝炎病毒与丙型肝炎病毒)是肝癌的主要致病因素。近年研究发现糖尿病也是肝癌发生的高危因素之一。胰岛素抵抗可能是糖尿病引发肝癌的关键环节, 糖尿病可能与肝炎病毒协同作用参与肝癌的发生。这些研究认为糖尿病可能与丙型肝炎病毒存在共同的作用分子胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)-Ser312诱发肿瘤生长; 糖尿病与乙型肝炎病毒可能通过IRS-1、过量反应氧体系共同发挥致癌作用; 糖负荷可以增加胰岛素抵抗, 诱导肝癌产生。因此, 糖尿病与肝炎病毒感染不仅作为独立病因诱发肝癌, 两者也可能协同作用促进肝癌发生。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝细胞癌; 糖尿病; 乙型肝炎病毒; 丙型肝炎病毒

**核心提示:** 本文提出糖尿病诱发肝癌的关键环节是胰岛素抵抗, 糖尿病与肝炎病毒通过胰岛素抵抗中的关键分子胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate-1)共同诱发肝癌, 并提出乙型肝炎病毒与糖尿病可以通过过量反应氧体系(reactive oxygen species)与增加糖负荷诱发肝癌。

张慧, 张庆. 糖尿病参与肝炎病毒相关性肝癌发生的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(26): 2655-2660 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2655.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i26.2655>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 简称肝癌, 是临床上最常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>, 其发

## ■背景资料

乙型肝炎与丙型肝炎病毒感染是肝癌的主要致病因素。糖尿病是肝癌发生的高危因素之一, 胰岛素抵抗可能是糖尿病引发肝癌的关键环节。本文对糖尿病与肝炎病毒的相关关系与诱发肝癌的相关机制进行分析, 提出糖尿病与肝炎病毒二者可作为独立因素诱发肝癌, 也可协同作用促进肝癌发生。

## ■同行评议者

傅晓辉, 副教授, 副主任医师, 东方肝胆外科医院

## ■ 研发前沿

目前世界上大多研究丙型肝炎病毒与糖尿病之间的关系及其相关分子机制,乙型肝炎病毒与糖尿病之间的关系以及肝炎病毒与糖尿病共同诱发肝癌的相关机制,糖尿病对于肝癌发生的基因层面的影响仍是该领域研究的重点和难点。

病率与病死率在近10年中持续增长<sup>[2]</sup>。肝癌大部分发生在慢性肝病患者中,持续的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染是HCC的主要致病因素<sup>[3]</sup>。据统计,全球范围内将近3%的世界人口感染HCV,约20亿人感染HBV<sup>[4]</sup>。中国是HBV高发国家,约80%以上的肝癌患者与慢性HBV感染有关。此外,随着糖尿病发病率的逐年增高,近年来大量研究发现糖尿病也是肝癌发生的高危因素之一<sup>[5-7]</sup>。据国际糖尿病协会报道,2011年糖尿病患者将增长到3.6亿人,占全球成人总数的3%<sup>[8]</sup>。糖尿病患者中HCC的发生率达37%<sup>[7]</sup>。目前认为肝炎病毒感染与糖尿病作为肝癌发生的两大高危因素严重威胁国民健康<sup>[1,7]</sup>,并且两者可共同作用促进肝癌发生<sup>[5]</sup>。然而,糖尿病与肝炎病毒共同参与HCC的发生机制尚不明确。本文现就糖尿病与肝炎病毒的协同作用及其诱发肝癌机制的研究进展作一综述。

## 1 糖尿病与HCC的发生

**1.1 糖尿病与肝癌的关系** 1986年Lawson等<sup>[9]</sup>在对105例肝癌患者与105例大肠癌患者进行长期的抗惊厥类药物应用比较中,意外发现HCC患者中糖尿病的发生率超过了大肠癌患者的4倍。Jha等<sup>[10]</sup>将200例HCC患者与250例非肝癌对照组进行比较,发现糖化血红蛋白在肝癌组中的比率(7.6%)高于非肝癌对照组(6.8%),糖尿病在HCC中的发生率(34%)明显高于非肝癌组(10%),且存在统计学意义( $OR = 4.63, P < 0.001$ ),提示肝癌发生与糖尿病相关。El-Serag等<sup>[6]</sup>通过对13个HCC相关研究进行系统回顾与Meta分析,结果发现在HCC的高危因素(肝炎、酒精、性别、种族等)中糖尿病是HCC发生的独立风险因素。此外,糖尿病患者中脂肪肝发生率高达54.5%<sup>[5]</sup>,而许多研究发现非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)与HCC之间存在相关性<sup>[6,10]</sup>。据统计约有4%-27%NAFLD的终末期疾病脂肪性肝炎后肝硬化患者发展为肝癌<sup>[11]</sup>。NAFLD是胰岛素抵抗在肝脏的临床表现<sup>[10]</sup>。因此目前认为糖尿病是HCC发生的高危因素之一<sup>[12]</sup>。

**1.2 糖尿病诱发肝癌的相关机制** 糖尿病中的胰岛素抵抗是胰岛素敏感性降低的结果。由于不同原因导致胰岛素对于葡萄糖清除减少,机体为保持正常代谢功能,促使胰岛素分泌增加,引起代偿性高胰岛素血症,以维持血糖稳定<sup>[13]</sup>。胰岛素抵抗是糖尿病的早期表现,其通过激活

胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate-1, IRS-1),可产生肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),白介素(interleukin 6, IL-6)增强肿瘤细胞因子炎性活动,并可通过修饰DNA甲基化改变肿瘤细胞基因型及表观遗传变异。此外高胰岛素血症能够促进肝星状细胞增生加速肝纤维化,进而诱发肝癌<sup>[14]</sup>。目前认为糖尿病诱发肝癌的作用机制如下:胰岛素抵抗通过激活IRS-1,促进促有丝分裂,加速肿瘤细胞的增殖和转移<sup>[15,16]</sup>。El-Serag等<sup>[6]</sup>用杆菌素治疗糖尿病小鼠进行胰岛抑制从而建立一种肝癌的内分泌模型,结果观察到从癌前病变至肝癌的发展受到胰岛素驱使。胰岛素抵抗造成胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF-1与IGF-2)与胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R)过表达并激活IRS-1<sup>[17-20]</sup>,后者作为细胞转化和癌变的调节因子,激活磷酸酶和张力蛋白同源磷酸酶肿瘤/磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路、多种肿瘤细胞株和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MAPK)信号通路,加速细胞周期,促进有丝分裂,诱导细胞增生、转化和抗凋亡,促进肿瘤细胞增殖和转移<sup>[21,22]</sup>。

胰岛素抵抗产生过量反应氧体系(reactive oxygen species, ROS),促进肿瘤细胞的增殖以及DNA突变诱发癌变。胰岛素抵抗通过多元醇和蛋白糖基化途径,刺激糖尿病患者的血浆中产生过量ROS<sup>[23,24]</sup>。一方面ROS激活肝脏非实质细胞(肝星状细胞等)导致肝硬化,并通过自分泌与旁分泌形式激活肝星状细胞。后者增加肝细胞胶原间质沉积,肝细胞炎性坏死, Mallory小体形成,促进肝硬化及肿瘤形成<sup>[25,26]</sup>。另一方面持续的ROS通过活化的丝氨酸-苏氨酸激酶级联反应削弱胰岛素效应,促进胰岛素抵抗。并通过修饰DNA甲基化,导致DNA突变,诱发癌变<sup>[27]</sup>。

胰岛素抵抗诱发NAFLD,导致肝硬化进而促进肝癌发生。NAFLD发生的关键步骤是胰岛素抵抗,后者造成胰岛素对脂肪代谢调节功能减弱<sup>[28,29]</sup>,血浆游离脂肪酸增加使肝脏合成三酰甘油(triglyceride, TG)增加, TG在肝脏组织中沉积,肝细胞溶酶体稳定性降低,肝细胞发生脂肪样变<sup>[30]</sup>。游离脂肪酸引发促炎性细胞因子(TGF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8)过度表达,使肝脏进一步发展成脂肪性肝炎。肝脏脂肪样变进一步导致线粒体损伤,产生氧化应激,使ROS增加,促使肝脏向炎症,纤维化,硬化与癌变发展<sup>[31,32]</sup>。

## 2 糖尿病与肝炎病毒相关性HCC

### 2.1 糖尿病与HCV相关性HCC

2.1.1 糖尿病与HCV的关系: Wang等<sup>[33]</sup>对4958例肝炎病毒血清学阳性与阴性患者进行7年研究, 发现474例发展为糖尿病, HCV抗体阳性患者糖尿病累积发生风险最高(14.7%, 秩和检验 $P < 0.0001$ ), 而性别、HBV表面抗原阳性等因素发生风险均无统计学意义, 提示HCV感染是糖尿病发生的独立风险因素. Hung等<sup>[34]</sup>将81例持续慢性非糖尿病的HCV患者与健康人群分别对血清学细胞因子与胰岛素抵抗稳态模型(HOMA-IR)的水平进行比较, 结果发现慢性HCV感染患者中胰岛素抵抗水平与TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10水平均高于正常人群, 并通过增加TNF- $\alpha$ 、IL-6等细胞炎性因子加速慢性HCV感染肝脏的组织学进程. Ko等<sup>[35]</sup>发现在感染基因型1型的HCV患者中, 超过75%的患者出现一种与胰岛素抵抗高度相关的代谢性肝脂肪样变; 在感染HCV基因型3型的患者中, 脂肪变性与病毒载量相关, 且被称为病毒性脂肪样变. 可见HCV感染与糖尿病导致的胰岛素抵抗相关的肝脂肪样变关系密切. 由于糖尿病导致肝癌发生的相关机制目前已逐渐明确, 由此推断HCV感染与糖尿病之间可能存在某种共同致癌的代谢途径, 诱发肝癌的发生与发展.

2.1.2 糖尿病与HCV的协同作用: HCV核心蛋白能够抑制Akt-Thr308位点磷酸化诱发胰岛素抵抗. Akt即蛋白激酶B, 是一种丝氨酸(Ser)/苏氨酸(Thr)蛋白激酶. HCV核心蛋白通过抑制Akt-Thr308位点磷酸化诱导胰岛素抵抗, Akt信号转导通路与胰岛素受体关系密切, 负责来自于胞膜到细胞内胰岛素受体对于代谢, 转录, 与转化的指令, 并作为生长因子受体下游通路的一部分被激活. Akt激活需要磷脂酰肌醇-3激酶产生的磷脂酰肌醇三磷酸盐, 以及上游磷酸肌醇依赖激酶进行独立位点磷酸化. 并直接作用于糖酵解途径和线粒体功能, 被认为是代谢的早期快速应答. Akt激活能够引起生长因子与原癌基因应答, 从而增加葡萄糖载体的膜定位与转录. Akt信号长期改变, 破坏循环葡萄糖与器官寿命的稳定. HCV核心蛋白能破坏Akt-Thr308位点激活, 抑制胰岛素, 阻碍葡萄糖摄取, 诱发胰岛素抵抗<sup>[21,32]</sup>. HCV核心蛋白通过上调IRS-1-Ser312位点磷酸化水平削弱胰岛素信号的传导能力, 诱发胰岛素抵抗. Banerjee等<sup>[32]</sup>将HepG2与Huh-7细胞进行HCV转染, 利用永生化人体肝

细胞(immortalized human hepatocytes, IHH)进行HCV繁殖, 结果发现HCV核心蛋白不仅能够激活MAPK, 而且可以上调IRS-1-Ser312位点磷酸化水平. 另外, IRS-1的Ser残基磷酸化(主要为Ser-312位点), 可以削弱胰岛素信号传导的能力, 从而抑制外周组织对葡萄糖的正常摄取, 诱发胰岛素抵抗<sup>[36]</sup>.

HCV核心蛋白通过PA28 $\gamma$ 独立通路诱发胰岛素抵抗. PA28 $\gamma$ 与HCV核心蛋白密切相关, 一方面PA28 $\gamma$ 可以通过蛋白酶体独立通路加速HCV核心蛋白降解; 另一方面, HCV核心蛋白与PA28 $\gamma$ 在细胞核中共同作用也同样是肝脏脂肪变与癌变的前提<sup>[32]</sup>. Moriya等<sup>[37]</sup>在转基因PA28 $\gamma$ (+/+)CoreTg小鼠中发现HCV核心蛋白通过PA28 $\gamma$ 独立通路抑制IRS-1酪氨酸磷酸化以及产生IRS-2, 诱发胰岛素抵抗.

HCV核心蛋白直接损伤胰岛B细胞的功能, 引起胰岛素抵抗. 胰岛可以在HCV感染后出现形态变化, 引起葡萄糖刺激胰岛素释放紊乱. HCV核心蛋白直接损伤临近组织, 包括胰岛B细胞的功能损伤, 由此限制胰岛素对于高糖血症的应答, 最终发展为胰岛素抵抗<sup>[38]</sup>. 胰岛素抵抗是引发糖尿病的关键环节以及促进肝癌发生的主要因素. 由此推测HCV感染可诱发糖尿病, 并可能与糖尿病共同促进肝癌发生.

### 2.2 糖尿病与HBV相关性肝癌

2.2.1 糖尿病与HBV的关系: 当前全球约有35000万HBV慢性携带者<sup>[5]</sup>. Iroezindu等<sup>[39]</sup>对204例持续HBsAg>6 mo且无糖尿病的患者进行交叉研究, 发现52(25.5%)例出现空腹血糖受损, 且空腹血糖受损是糖尿病的独立预测因素(OR = 8.23, 95%CI: 2.78-24.31). Huo等<sup>[40]</sup>对239例肝癌切除术后患者进行分析发现, 糖尿病组中HBV相关性肝癌切除术后5年的生存率是40%, 明显低于非糖尿病组73%的生存率, 并发现较糖尿病组中肝脏出现更频繁且持续性的炎症反应. 该研究提出糖尿病是HBV相关性肝癌术后复发的独立预测因素. Ko等<sup>[35]</sup>将359例肝癌患者与1536例非肝癌患者进行比较分析, 结果发现HBV与糖尿病对于肝癌的协同作用(SI = 3.19, 95%CI: 1.50-6.80)高于HBV本身的单独作用. 因此, 目前认为糖尿病是HBV相关性肝癌发生、发展的风险因素之一, 并且糖尿病与HBV可能存在某种协同作用促进肝癌的发生.

2.2.2 糖尿病与HBV的协同作用: IRS-1与HBx的双重表达协同作用于肝脏组织诱发癌变. HBx基

#### ■ 相关报道

与该研究有关的相关研究报道了糖尿病与肝炎病毒相关性肝癌的关系, 并从不同层面分析胰岛素抵抗, 糖耐量异常, 糖负荷水平增加与肝炎病毒的关系, 研究范围系统且全面.

## ■创新盘点

本文分别对丙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒与糖尿病之间的相关关系及其诱发肝癌的可能相关机制进行综合性阐述,这是之前该领域报道中不曾有过的,让读者对糖尿病诱发病毒相关性肝癌的发生有更全面更新的认识。

因在HBV基因中是最小的开放阅读框,包含154个氨基酸。HBx具备多种功能,包括转录、激活信号转导,以及干扰线粒体和DNA修复功能。对病毒感染与复制起到重要作用。HBx往往整合到肝癌细胞基因组中发挥作用<sup>[41]</sup>。Longato等<sup>[42]</sup>在HBV感染的肝脏不典型增生中观察到有25%的小鼠基因表达HBx与IRS-1,其中有3个病例出现肝癌,在单独表达IRS-1与HBx中却没有发现肝癌,HBx或IRS-1单独表达并不能充分引起肝脏肿瘤的发生。IGF/IRS-1/Ras/Raf/ErK MAPK是肝癌发生的持续性信号激活的主要途径之一,IRS-1的持续表达通过激活IGF-1/IRS-1/ErKMAPK途径引起生长和生存信号增加,从而诱发癌变<sup>[43]</sup>。高胰岛素血症时,胰岛素信号通路中IRS-1过表达<sup>[44]</sup>。因此,可以推断糖尿病与HBV作为肝癌发生的两种独立因素存在时,二者通过HBx与IRS-1共同表达诱发肝癌。

糖尿病与HBV感染均可通过激活ROS引发癌变。HBV感染引起活性氧体系ROS增加导致氧化应激和DNA损伤<sup>[25,45]</sup>。胰岛素抵抗可以诱发糖尿病患者产生过量ROS。ROS能够激活与脂质过氧化相关的肝星状细胞促进炎症发生,并伴随着线粒体损伤,促进肝癌发展<sup>[31]</sup>。因此糖尿病与HBV二者均可通过激活ROS引发癌变。

糖负荷增加胰岛素抵抗,与HBV共同增加肝癌发生风险。糖负荷的提出体现了碳水化合物数量对血糖的影响。糖负荷是血糖应答和由食物引起的胰岛素需求的应答。高糖负荷水平可以引起慢性胰岛素水平升高,增加胰岛素抵抗诱发肿瘤<sup>[46]</sup>。Lagiou等<sup>[47]</sup>对333例HCC患者与369例非HCC患者进行半定量食物频率问卷评估糖负荷水平,结果发现糖负荷同HBV相关性肝癌的发生正相关且存在统计学意义,并提出减少糖负荷能够减少肝癌发生风险。Rossi等<sup>[48]</sup>对186例HCC患者与412例对照组进行3年食物频率问卷,结果发现糖负荷与HCC正相关,在HBV病毒感染组中OR = 3.25(95%CI: 1.46-7.22),高于非病毒感染组OR = 2.45(95%CI: 0.69-8.64)。

**2.3 糖尿病与隐匿性HBV** 隐匿性HBV感染可以解释为HBV DNA在肝脏组织中敏感性升高,但却不存在可观察到的表面抗原。确切的隐匿性HBV感染在生物学中和临床上并不能完全被检测出来。但HBV DNA在感染和宿主细胞中均能够被发现。HBV通过增加DNA的插入从而发挥其潜在的致癌潜能。较高的HBV DNA水平可以增加肝癌的发生危险<sup>[49]</sup>。Demir等<sup>[46]</sup>对100

例HBcAb阳性糖尿病患者与100例HBcAb阳性健康人的血液进行检测,结果发现糖尿病组中HBV-DNA检出率为11%,高于对照组3%检出率。Nagaoki等<sup>[5]</sup>对1374例肝癌患者进行了14年肝癌临床特征调查,结果发现隐匿性HBV感染可以存在于非肝炎病毒相关性肝癌的患者中,并可以增加非肝炎病毒相关性肝癌的发生风险。由此推断隐匿性HBV感染可能增加糖尿病诱发肝癌的发生风险。

## 3 结论

糖尿病与肝炎病毒均是肝癌发生的高危因素之一,二者可作为独立病因诱发肝癌,也可协同作用促进肝癌发生。阐明糖尿病与肝炎病毒感染协同诱发肝癌机制有助于早期、及时地进行肝癌防治。感染HBV或HCV的肝炎患者应该注重改善生活方式和膳食控制代谢,并加强糖尿病的早期诊断及治疗。未来的研究重点应该放在糖尿病对于肝脏肿瘤基因层面的影响。

## 4 参考文献

- 1 Ye JZ, Miao ZG, Wu FX, Zhao YN, Ye HH, Li LQ. Recurrence after anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 1771-1777 [PMID: 22901120 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.5.1771]
- 2 Dogan E, Yalcin S, Koca D, Olmez A. Clinicopathological characteristics of hepatocellular carcinoma in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2985-2990 [PMID: 22938494 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.6.2985]
- 3 Shima T, Uto H, Ueki K, Takamura T, Kohgo Y, Kawata S, Yasui K, Park H, Nakamura N, Nakatou T, Tanaka N, Umemura A, Mizuno M, Tanaka J, Okanoue T. Clinicopathological features of liver injury in patients with type 2 diabetes mellitus and comparative study of histologically proven nonalcoholic fatty liver diseases with or without type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol* 2013; 48: 515-525 [PMID: 22911170 DOI: 10.1007/s00535-012-0653-5]
- 4 Gao J, Xie L, Yang WS, Zhang W, Gao S, Wang J, Xiang YB. Risk factors of hepatocellular carcinoma-current status and perspectives. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 743-752 [PMID: 22631642 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.3.743]
- 5 Nagaoki Y, Hyogo H, Aikata H, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2012; 42: 368-375 [PMID: 22151896 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00929.x]
- 6 El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 369-380 [PMID: 16527702 DOI: 10.1016/j.cgh.2005.12.007]
- 7 Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L,

- Crispo A, La Vecchia C, Serraino D, Franceschi S, Talamini R. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20: 353-357 [PMID: 18723550 DOI: 10.1093/annonc/mdn565]
- 8 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
- 9 Lawson DH, Gray JM, McKillop C, Clarke J, Lee FD, Patrick RS. Diabetes mellitus and primary hepatocellular carcinoma. *Q J Med* 1986; 61: 945-955 [PMID: 2819932]
- 10 Jha DK, Mittal A, Gupta SP, Pandeya DR, Sathian B. Association of type II diabetes mellitus with hepatocellular carcinoma occurrence--a case control study from Kathmandu Valley. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5097-5099 [PMID: 23244117 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.10.5097]
- 11 Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009; 115: 5651-5661 [PMID: 19834957 DOI: 10.1002/cncr.24687]
- 12 Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P, Booth GL. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ* 2010; 182: E526-E531 [PMID: 20566726 DOI: 10.1503/cmaj.092144]
- 13 Höpfner M, Huether A, Sutter AP, Baradari V, Schuppan D, Scherübl H. Blockade of IGF-1 receptor tyrosine kinase has antineoplastic effects in hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 2006; 71: 1435-1448 [PMID: 16530734 DOI: 10.1016/j.bcp.2006.02.006]
- 14 Ma HB, Huang T, Han F, Chen WY. Association between MDM2 promoter SNP309 T/G polymorphism and liver cancer risk - a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 2841-2846 [PMID: 22938470 DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.6.2841]
- 15 Morss AS, Edelman ER. Glucose modulates basement membrane fibroblast growth factor-2 via alterations in endothelial cell permeability. *J Biol Chem* 2007; 282: 14635-14644 [PMID: 17327226 DOI: 10.1074/jbc.M608565200]
- 16 Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, Wang LY, Sun CA, Lu SN, Chen DS, Chen CJ. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008; 135: 111-121 [PMID: 18505690 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.07]
- 17 Kaji K, Yoshiji H, Kitade M, Ikenaka Y, Noguchi R, Yoshii J, Yanase K, Namisaki T, Yamazaki M, Moriya K, Tsujimoto T, Kawaratani H, Akahane T, Uemura M, Fukui H. Impact of insulin resistance on the progression of chronic liver diseases. *Int J Mol Med* 2008; 22: 801-808 [PMID: 19020779 DOI: 10.3892/ijmm.00000088]
- 18 Lam CS, Chen MH, Lacey SM, Yang Q, Sullivan LM, Xanthakis V, Safa R, Smith HM, Peng X, Sawyer DB, Vasan RS. Circulating insulin-like growth factor-1 and its binding protein-3: metabolic and genetic correlates in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1479-1484 [PMID: 20378848 DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.203943]
- 19 Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor I in maintaining normal glucose homeostasis. *Horm Res* 2004; 62 Suppl 1: 77-82 [PMID: 15761237 DOI: 10.1159/000080763]
- 20 Nussbaum T, Samarin J, Ehemann V, Bissinger M, Ryschich E, Khamidjanov A, Yu X, Gretz N, Schirmacher P, Breuhahn K. Autocrine insulin-like growth factor-II stimulation of tumor cell migration is a progression step in human hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2008; 48: 146-156 [PMID: 18537183 DOI: 10.1002/hep.22297]
- 21 Boissan M, Beurel E, Wendum D, Rey C, Léluc Y, Housset C, Lacombe ML, Desbois-Mouthon C. Overexpression of insulin receptor substrate-2 in human and murine hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol* 2005; 167: 869-877 [PMID: 16127164]
- 22 Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 987-1000 [PMID: 16250043 DOI: 10.1002/hep.20920]
- 23 Bolukbas C, Bolukbas FF, Horoz M, Aslan M, Celik H, Erel O. Increased oxidative stress associated with the severity of the liver disease in various forms of hepatitis B virus infection. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 95 [PMID: 16262897 DOI: 10.1186/1471-2334-5-95]
- 24 Tessari P, Coracina A, Cosma A, Tiengo A. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 291-302 [PMID: 19359149 DOI: 10.1016/j.numecd]
- 25 Hsu MC, Huang CC, Chang HC, Hu TH, Hung WC. Overexpression of Jab1 in hepatocellular carcinoma and its inhibition by peroxisome proliferator-activated receptor{gamma} ligands in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4045-4052 [PMID: 18593980 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5040]
- 26 Roberts RA, Ganey PE, Ju C, Kamendulis LM, Rusyn I, Klaunig JE. Role of the Kupffer cell in mediating hepatic toxicity and carcinogenesis. *Toxicol Sci* 2007; 96: 2-15 [PMID: 17122412 DOI: 10.1093/toxsci/kfl173]
- 27 Aronis A, Madar Z, Tirosh O. Mechanism underlying oxidative stress-mediated lipotoxicity: exposure of J774.2 macrophages to triacylglycerols facilitates mitochondrial reactive oxygen species production and cellular necrosis. *Free Radic Biol Med* 2005; 38: 1221-1230 [PMID: 15808420 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62058-5]
- 28 Mohan V, Farooq S, Deepa M, Ravikumar R, Pitchumoni CS. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in urban south Indians in relation to different grades of glucose intolerance and metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: 84-91 [PMID: 19168251 DOI: 10.1016/j.diabres.2008.11.039]
- 29 Kim SK, Kim HJ, Ahn CW, Park SW, Cho YW, Lim SK, Lee HC, Cha BS. Hyperleptinemia as a robust risk factor of coronary artery disease and metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Endocr J* 2008; 55: 1085-1092 [PMID: 18724043 DOI: 10.1507/endocrj]
- 30 Ertle J, Dechène A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, Schlaak JF, Gerken G, Syn WK, Canbay A. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011; 128: 2436-2443 [PMID: 21128245 DOI: 10.1002/ijc.25797]
- 31 Luedde T, Beraza N, Kotsikoris V, van Loo G, Nenci A, De Vos R, Roskams T, Trautwein C, Pasparakis M. Deletion of NEMO/IKKgamma in liver parenchymal cells causes steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2007; 11: 119-132 [PMID: 17292824 DOI: 10.1016/j.ccr.2006.12.016]
- 32 Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K,

## ■应用要点

本文对糖尿病与肝炎病毒的相关关系及其协同诱发肝癌的相关机制等方面进行综述, 通过对肝癌高危因素相互关系的深入了解, 才能对肝癌进行早期、及时的预防与治疗。

## ■同行评价

本文综述糖尿病与肝炎病毒相关性肝癌发生的相关性的研究进展。选题切中临床需要,紧扣前沿,具有一定指导意义。

- 33 Wang CS, Yao WJ, Chang TT, Wang ST, Chou P. The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2054-2060 [PMID: 19549812 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1131]
- 34 Hung CH, Lee CM, Wang JH, Hu TH, Chen CH, Lin CY, Lu SN. Impact of diabetes mellitus on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients treated with interferon-based antiviral therapy. *Int J Cancer* 2011; 128: 2344-2352 [PMID: 20669224 DOI: 10.1002/ijc.25585]
- 35 Ko WH, Chiu SY, Yang KC, Chen HH. Diabetes, hepatitis virus infection and hepatocellular carcinoma: A case-control study in hepatitis endemic area. *Hepatol Res* 2012; 42: 774-781 [PMID: 22469194 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.00979.x]
- 36 Haruta T, Uno T, Kawahara J, Takano A, Egawa K, Sharma PM, Olefsky JM, Kobayashi M. A rapamycin-sensitive pathway down-regulates insulin signaling via phosphorylation and proteasomal degradation of insulin receptor substrate-1. *Mol Endocrinol* 2000; 14: 783-794 [PMID: 10847581 DOI: 10.1210/me.14.6.783]
- 37 Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y. Involvement of the PA28gamma-dependent pathway in insulin resistance induced by hepatitis C virus core protein. *J Virol* 2007; 81: 1727-1735 [PMID: 17135326 DOI: 10.1128/JVI.01683-06]
- 38 Gutiérrez-Grobo Y, Ponciano-Rodríguez G, Méndez-Sánchez N. Viral hepatitis infection and insulin resistance: a review of the pathophysiological mechanisms. *Salud Publica Mex* 2011; 53 Suppl 1: S46-S51 [PMID: 21877073 DOI: 10.1590/S0036-36342011000700009]
- 39 Iroezindu MO, Isiguzo GC, Young EE. Prevalence and predictors of impaired fasting glucose among Nigerian patients with hepatitis B virus infection. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98: 338-345 [PMID: 22995732 DOI: 10.1016/j.diabres.2012.08.006]
- 40 Huo TI, Wu JC, Lui WY, Lee PC, Huang YH, Chau GY, Tsay SH, Chang FY, Lee SD. Diabetes mellitus is a recurrence-independent risk factor in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma undergoing resection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1203-1208 [PMID: 14560154]
- 41 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576 [PMID: 17570226 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.061]
- 42 Longato L, de la Monte S, Kuzushita N, Horimoto M, Rogers AB, Slagle BL, Wands JR. Overexpression of insulin receptor substrate-1 and hepatitis Bx genes causes premalignant alterations in the liver. *Hepatology* 2009; 49: 1935-1943 [PMID: 19475691 DOI: 10.1002/hep.22856]
- 43 Jones RA, Campbell CI, Gunther EJ, Chodosh LA, Petrik JJ, Khokha R, Moorehead RA. Transgenic overexpression of IGF-IR disrupts mammary ductal morphogenesis and induces tumor formation. *Oncogene* 2007; 26: 1636-1644 [PMID: 16953219 DOI: 10.1038/sj.onc.1209955]
- 44 Nishiyama M, Wands JR. Cloning and increased expression of an insulin receptor substrate-1-like gene in human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183: 280-285 [PMID: 1311924]
- 45 Hagen TM, Huang S, Curnutte J, Fowler P, Martinez V, Wehr CM, Ames BN, Chisari FV. Extensive oxidative DNA damage in hepatocytes of transgenic mice with chronic active hepatitis destined to develop hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 12808-12812 [PMID: 7809125]
- 46 Demir M, Serin E, Göktürk S, Öztürk NA, Kulaksizoglu S, Yılmaz U. The prevalence of occult hepatitis B virus infection in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 668-673 [PMID: 18679070 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f55e1e]
- 47 Lagiou P, Rossi M, Tzonou A, Georgila C, Trichopoulos D, La Vecchia C. Glycemic load in relation to hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis infection. *Ann Oncol* 2009; 20: 1741-1745 [PMID: 19528361 DOI: 10.1093/annonc/mdp059]
- 48 Rossi M, Lipworth L, Maso LD, Talamini R, Montella M, Polesel J, McLaughlin JK, Parpinel M, Franceschi S, Lagiou P, La Vecchia C. Dietary glycemic load and hepatocellular carcinoma with or without chronic hepatitis infection. *Ann Oncol* 2009; 20: 1736-1740 [PMID: 19549710]
- 49 Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010; 42 Suppl 3: S206-S214 [PMID: 20547305 DOI: 10.1016/S1590-8658(10)60507-5]

编辑 田滢 电编 闫晋利

