

HBV相关的慢性肝病与胰岛素抵抗的研究进展

黄亚雄, 谢元林

黄亚雄, 谢元林, 南华大学附属长沙医院感染科 湖南省长沙市 410000

黄亚雄, 医师, 主要从事肝病的研究。

作者贡献分布: 本综述由黄亚雄完成; 谢元林审校。

通讯作者: 谢元林, 主任医师, 410000, 湖南省长沙市开福区
营盘路311号, 南华大学附属长沙医院感染科。
314625717@qq.com

收稿日期: 2015-10-20

修回日期: 2015-11-13

接受日期: 2015-11-23

在线出版日期: 2015-12-28

HBV-related chronic liver disease and insulin resistance

Ya-Xiong Huang, Yuan-Lin Xie

Ya-Xiong Huang, Yuan-Lin Xie, Department of Infectious Diseases, Changsha Affiliated Hospital of Nanhua University, Changsha 410000, Hu'nan Province, China

Correspondence to: Yuan-Lin Xie, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Changsha Affiliated Hospital of Nanhua University, 311 Yingpan Raod, Kaifu District, Changsha 410000, Hu'nan Province, China. 314625717@qq.com

Received: 2015-10-20

Revised: 2015-11-13

Accepted: 2015-11-23

Published online: 2015-12-28

Abstract

The liver is the major organ regulating glucose metabolism. When liver injury occurs, glucose metabolism disturbance and insulin resistance (IR) may develop, which can even cause the development of hepatogenic diabetes. The correlation between viral hepatitis, liver cirrhosis

and diabetes has become a hot research topic in recent years. This paper reviews the progress in research of hepatitis B virus (HBV) infection and early predictors of diabetes. We give a brief introduction to the concept of IR and its causes, and discuss the relationship of HBV infection, HBV and HCV coinfection, and hepatitis associated cirrhosis with IR. We also describe the possible mechanisms for IR in HBV infected people. Besides, we discuss the impact of IR on prognosis of HBV related chronic liver diseases, mainly fatty, liver fibrosis, and liver cancer. The clinical treatment of patients with HBV infection and IR is also discussed.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatitis B virus; Insulin resistance; Non-alcoholic fatty liver disease; Liver cancer

Huang YX, Xie YL. HBV-related chronic liver disease and insulin resistance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(36): 5803-5808 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5803.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5803>

摘要

肝脏是调节血糖代谢的重要脏器, 肝细胞受损时可能出现糖代谢紊乱及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 甚至发展为肝源性糖尿病。目前病毒性肝炎、肝硬化与糖尿病的相关性研究已经成为近年来的热点问题, 本文就乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染与糖尿病的早期预测指标的研究新进展作一综述, 简单介绍了IR的概念及出现的原因, 详细阐述了HBV感染、HBV及丙型肝炎

背景资料

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是我国引起胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 的重要因素, 据统计我们国家现有HBV感染者达9300万, 而HBV感染人群中相当一部分存在着严重的IR现象。

同行评议者

朱传武, 教授, 主任医师, 苏州市第五人民医院肝病科

■ 研究前沿

目前大多数学者都致力于研究糖代谢指标与病毒性肝炎、肝硬化之间的相互联系, 研究的重点是肝源性糖尿病的产生机制及诊治方面。目前对于肝源性糖尿病的发生机制已经有基本的了解, 但还需要进一步完善。而对于肝炎病毒感染的人群出现IR后的疾病预后以及采取的治疗方案还有待进一步探索。

病毒重叠感染、肝炎肝硬化与IR的相互联系, 并附带介绍了乙型肝炎病毒感染人群出现IR的有关机制。关于IR对HBV相关的慢性肝病患者预后的影响, 本文主要阐述的是IR对HBV感染人群出现脂肪肝、肝纤维化、肝癌的影响, 该综述还明确讲述了HBV感染并IR人群的临床治疗。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乙型肝炎病毒; 胰岛素抵抗; 非酒精性脂肪肝病; 肝癌

核心提示: 本文主要阐述乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)之间的相互联系, 同时讲述了IR对HBV感染患者预后的影响, 着重分析了IR对HBV感染人群脂肪肝、肝纤维化、肝癌的促进作用, 最后提出了HBV感染人群出现IR后如何采取积极治疗, 改善预后, 提高生存率。

黄亚雄, 谢元林. HBV相关的慢性肝病与胰岛素抵抗的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5803-5808 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5803.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i36.5803>

0 引言

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指各种因素使胰岛素作用的靶器官对胰岛素的敏感性降低, 引起机体代偿性分泌较多的胰岛素来维持血糖的稳定^[1]。引起IR的原因有遗传因素、肥胖、长期使用激素及某些特殊疾病等, 其中, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是我国引起IR的重要因素。据统计我们国家现有HBV感染者达9300万^[2], 而HBV感染人群中相当一部分存在着严重的IR现象^[3]。目前关于HBV感染与IR的相互关系暂不明确, 被大多数学者所认可的是HBV可损害肝细胞, 引起肝脏细胞内的胰岛素受体数目减少, 胰岛素与受体亲和力下降, 胰岛β细胞将通过分泌更多的胰岛素来降血糖, 从而引起IR^[4]。本文将通过阐述HBV感染与IR的相互联系、IR对HBV相关的慢性肝病的预后影响及相关疾病的治疗, 为进一步的研究提供相关依据并指导临床治疗。

1 HBV相关的慢性肝病与IR的联系

1.1 HBV感染与IR的关系 Lee等^[5]对韩国7880名成年人进行空腹血糖、空腹胰岛素

及稳态模型评估的IR指数(homeostasis model assessment-insulin resistance index, HOMA-IR)测定, 并通过t检验及回归分析发现HBV感染者空腹血糖、空腹胰岛素及HOMA-IR均高于HBV感染后恢复组及健康人群, HBV感染者的IR发生率(IR>3)明显高于HBV感染后恢复组、健康人群。从而发现HBV感染者较HBV感染后恢复组、健康人群更容易出现IR, 但HBV感染引起IR出现的具体机制不明确, Kim等^[6]认为可能与HBV编码HBx蛋白(HBx-associated cellular protein)干扰肝细胞内胰岛素信号转导通路有一定关系, 至于如何干扰胰岛素信号转导, 还有待深入研究。Mahadeb等^[7]发现HBV感染还可以诱导机体产生自身抗体即谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibodies, GADA)和胰岛细胞抗体(islet cell antibodies, ICA), 并破坏胰岛β细胞功能, 使胰岛素分泌相对减少, 加重IR及β细胞功能障碍。此外, 也有学者^[8]发现胰腺组织中可检测到HBV DNA, 并随着肝脏内HBV DNA载量的增加而增加, 考虑体内HBV病毒可能引起胰腺损害, 有学者进一步指出HBV在胰腺内大量复制可以引起胰腺β细胞不能分泌成熟胰岛素, 而分泌大量的“假性胰岛素”, 引起高胰岛素血症, 但这些“假性胰岛素”无法正常发挥降血糖作用, 从而出现IR^[9,10]。

1.2 HBV、HCV重叠感染与IR的联系 Zampino等^[11]采用回归分析法, 分析66例HBV、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)重叠感染, 66例单纯HBV感染及198例单纯HCV感染者, 发现HBV、HCV重叠感染者的HOMA-IR明显低于单纯HCV感染者, 而高于单纯HBV感染者。大量的研究表明^[12,13], 单纯HBV感染者发生IR的概率、IR指数明显低于单纯HCV感染者, 可能与HCV感染更容易导致肝脏脂肪堆积有关, 引起肝细胞受损, 使肝脏对血糖摄取、肝糖原的合成能力减弱, 同时引起肝脏对胰岛素的摄取、降解能力减弱, 导致IR的出现^[14]。而HBV、HCV重叠感染时IR却显著低于单纯HCV感染的IR指数, 考虑可能与HBV可以直接或间接干扰丙型肝炎病毒的复制, 使丙型肝炎病毒的核糖核酸(hepatitis C virus ribonucleic acid, HCV RNA)维持在低水平, 引起肝脏脂肪沉积减少有关^[15]。目前关于HBV、HCV重叠感染与IR的相关性研究较少, 其具体关系及发生

机制目前暂不明确。

1.3 肝硬化与IR 李冰昱等^[16]收集302例HBV相关的慢性肝病进行分析, 发现在慢性乙型肝炎组、肝炎肝硬化组及重型乙型肝炎组, 空腹胰岛素及HOMA-IR均逐渐升高, 且IR>3的发生率分别为27.5%、37.8%、53.3%, 对于肝炎肝硬化组进行Child分级, 发现Child A级IR明显低于Child B或C级, 提示肝功能损伤程度与肝源性IR的发生、发展有密切关系, 并随着肝细胞损害加重, IR越明显。其发病机制目前尚不明确, 大多数专家认为随着肝细胞严重受损, 肝细胞内胰岛素受体数目及亲和力进行性降低, 胰岛素不能与胰岛素受体正常结合发挥降糖作用, 同时高血糖刺激机体分泌大量胰岛素, 恶性循环, 形成IR^[17]。对于发展为肝硬化者, 尤其是失代偿期肝硬化时肝脏对于胰岛素拮抗物质的灭活减少, 同时出现门脉高压门体分流, 大多数胰岛素不能通过肝脏灭活直接循环, 而出现高胰岛素血症, IR就会发生, 并且胰岛素拮抗物质也出现门-腔静脉分流逃逸, 进一步加重IR^[18]。

2 IR对HBV相关性慢性肝病的预后影响

2.1 IR对肝脏脂肪变性的影响 目前大多数学者认为HBV感染患者出现肝脏脂肪变性主要是代谢因素引起, 而不是病毒感染所致^[19], 陈力元^[20]进一步在HBV感染的研究中发现基因型、e抗原状态和HBV DNA载量等病毒因素均与脂肪肝无关。引起HBV感染患者肝脂肪变性的代谢因素主要是糖代谢紊乱及IR的出现, 许多学者认为IR是非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)发生和发展的重要环节, 贯穿于NAFLD发病全过程^[21]。IR可以通过引发瘦素、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及抵抗素分泌增多, 这些脂肪因子的分泌可以诱发和加重肝脏脂肪变^[22-25]。并且Xu等^[26]通过实验发现IR还可以使肝脏释放脂联素的能力下降, 并导致脂联素活性降低。脂联素是一种胰岛素增敏激素, 与抵抗素有相反的作用机制。脂联素的存在可减少游离脂肪酸和肝脏、肌肉中的甘油三酯, 当脂联素的分泌减少和活性下降时, 容易促进脂肪性肝病的形成。

2.2 IR对肝纤维化的影响 一项关于HBV感染人群的前瞻性研究显示IR在糖尿病发生之前

10-20年就已经存在, 且随着IR的逐渐加重, 将出现高血糖, 并发展为糖尿病^[27,28]。国内外关于IR对肝纤维化的促进作用, 已经被大多数人认可, 高血糖使机体的氧化应激增加, 细胞色素P4502E1水平升高, 线粒体氧化活性物质产生增多, 从而导致肝细胞受损, 而肝细胞受损是肝脏纤维化发生的始动因素, 促进肝脏胶原量逐渐增加, 从而引起肝脏纤维的形成^[29,30]。Mohammad等^[31]通过对40例HBV感染者进行研究, 测定该类人群空腹胰岛素、HOMA-IR, 并进行肝活检确定肝脏纤维化程度, 结果发现HBV感染者IR指数和空腹胰岛素水平显著高于正常人群, 同时研究发现IR指数高的患者肝纤维化程度越重, 表明IR可能促进HBV感染者肝脏纤维化的进展。但该方面研究较少, 还有待进一步的实验证实。目前有研究^[32]表明IR引起的瘦素水平升高是NAFLD肝纤维化进展的独立危险因素, IR可以通过引起肝脏脂肪变性, 从而诱导肝纤维化的进展。

2.3 IR对肝癌的影响 HBV感染是我国引起原发性肝细胞癌(hepatic cellular cancer, HCC)的主要致病因素, 有研究^[33,34]表明IR对于HBV感染相关性肝癌的发生和发展起着协同作用。Rossi等^[35]通过对186例HBV感染基础上出现肝癌患者与412例HBV感染非肝癌患者进行3年食物频率问卷评估糖负荷水平, 结果发现糖负荷与HBV相关性肝癌的发生存在正相关, 糖负荷越重肝癌的发生率越高。Longato等^[36]通过小鼠实验, 发现胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)与HBx的双重表达对肝脏组织诱发肝癌有协同作用。认为IR可以通过激活IRS-1, 增强白介素(interleukin, IL)-6、TNF- α 等细胞因子的炎性活动, 亦可修饰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加速肝星状细胞增生肝纤维化, 从而诱发肝癌^[37]。同时IR可通过多元醇及蛋白糖基化途径产生大量的反应氧体系(reactive oxygen system, ROS), 促进肿瘤细胞的增殖及DNA突变而诱发癌变^[38,39]。Huo等^[40]研究120例糖尿病肝癌的患者, 在所有肝切除患者中进行生存分析, 发现在长度 ≤ 5 cm的肿瘤患者中糖尿病是HCC术后的不良预后因素, 并提出糖尿病可能通过影响术后并发症及肿瘤或肝硬化相关因素造成肝衰竭, 从而影响肝癌术后患者的长期生存^[41]。由此可见, 糖代谢

■ 相关报道

有研究者通过比较肝源性糖尿病与肝硬化合并2型糖尿病的肝功能、糖代谢各项指标及并发症发生情况的差异, 更深层的了解到糖代谢指标与病毒性肝炎、肝硬化的相互关系, 提出更加合理的治疗。

■ 创新盘点

大多数文章都阐述的肝源性糖尿病的相关知识, 而对于糖尿病早期预测指标IR的文献较少, 且大多数文献讲述HCV感染与糖代谢异常的相互关系, 而关于HBV感染与糖代谢异常的相关文献不多。

异常对于肝癌的发生及肝癌术后的预后都有影响作用, 有研究^[42]进一步显示, IR可以通过高胰岛素血症、高血糖及慢性炎症反应途径影响HCC的出现及复发, 同时C肽含量增高与肝癌的复发和转移密切相关, 提示IR可能是影响肝癌的预后的重要因素^[43]。

3 HBV相关的慢性肝病合并IR的治疗

对于此类患者的治疗, 要兼顾降糖和抗病毒治疗, 一方面, HBV感染患者的治疗关键点在于根据患者的肝脏功能情况, 对符合条件[(1)HBeAg阳性HBV DNA $\geq 10^5$ 拷贝/mL, HBeAg阴性HBV DNA $\geq 10^4$ 拷贝/mL; (2)ALT ≥ 2 倍正常上限(ULN); (3)如ALT < 2 倍正常上限(ULN), 但组织病理学Knodell HAI指数 ≥ 4 , 或中度(G2-3)及以上炎症坏死和/或中度以上纤维化病变]^[44]的患者予以抗病毒治疗, 最大限度提高患者的生存质量, 降低死亡率, 减少并发症的发生。而抗病毒治疗药物如干扰素应用后可能损害胰岛 β 细胞, 诱发或者加重糖尿病, 使血糖控制不理想, 甚至诱发糖尿病酮症酸中毒, 故对于出现IR或糖尿病患者慎用干扰素^[45], 而核苷类药物对血糖的影响小, 不良反应少, 应用广泛, 但近年来有文献报道^[46], 替比夫定可引起横纹肌溶解, 甚至出现乳酸酸中毒, 应谨慎与口服降糖药(特别是二甲双胍)联合应用。另一方面, 对于符合治疗条件(积极饮食控制及运动锻炼后, 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L并出现多饮、多尿及体重减轻等症状)^[47]的患者, 必须进行降糖治疗, 口服降糖药大多数经过肝脏代谢, 有不同程度的肝脏损害, 故尽量避免使用口服降糖药物, 以免加重肝脏的负担^[48]。临床上禁用双胍类及磺脲类制剂对于本病的治疗, 双胍类药物易引起肝功能异常患者出现乳酸酸中毒现象, 而磺脲类药物则会刺激胰岛素的分泌, 引起内源性高胰岛素血症, 进一步加重IR^[49,50]。目前首选胰岛素降糖治疗, 并且可将血糖控制在稍高水平, 以保证肝脏有较多的血糖供应, 以免发生低血糖。至于胰岛素增敏剂, 因第一代药物曲格列酮有肝功能损害而死亡的病例, 故新一代药物的安全性还有待研究, 注意慎用^[51]。因此, 对于HBV感染合并IR的患者除了要在饮食上严格控制患者的总热量, 嘱低盐、低脂、低糖饮食, 多食用纤维类食物, 注意加强营养, 需补充充

足的蛋白质, 加强运动疗法, 并给予积极的护肝、降酶及免疫调节治疗之外, 要积极进行病因及对症治疗, 但治疗过程中要兼顾药物对脏器的损害。

4 结论

HBV感染患者较健康人群更容易出现IR, HBV感染者可通过病毒本身, 也可通过损害肝细胞等作用机制引起IR, 甚至导致肝源性糖尿病的出现。当该类人群出现IR时将促进脂肪肝、肝脏纤维化及肝癌的发生, 因此对该类人群采取积极降糖治疗至关重要, 同时对于HBV感染的控制仍占着主导地位。目前关于糖代谢异常与病毒性肝炎的相关性的研究较少, 还有待我们进一步探索。

5 参考文献

- Keshel TE, Coker RH. Exercise Training and Insulin Resistance: A Current Review. *J Obes Weight Loss Ther* 2015; 5: pii S5-003 [PMID: 26523243]
- Gilley J, Coleman MP. Endogenous Nmnat2 is an essential survival factor for maintenance of healthy axons. *PLoS Biol* 2010; 8: e1000300 [PMID: 20126265 DOI: 10.1371/journal.pbio.1000300]
- Lan J, Chen X, Chen X, Wang S, Zhang X, Wu K, He S, Peng Y, Jiang L, Li L, Wan L. The relationship between visfatin and HOMA-IR in hypertensive patients, and the effect of antihypertensive drugs on visfatin and HOMA-IR in hypertensive patients with insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 71-76 [PMID: 21742399 DOI: 10.1016/j.diabres.2011.05.039]
- 陈光瑜, 范建高. 糖尿病合并肝病的机制及其处理对策. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 171-173
- Lee JG, Lee S, Kim YJ, Cho BM, Park JS, Kim HH, Cheong J, Jeong DW, Lee YH, Cho YH, Bae MJ, Choi EJ. Association of chronic viral hepatitis B with insulin resistance. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6120-6126 [PMID: 23155341 DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6120]
- Kim K, Kim KH, Cheong J. Hepatitis B virus X protein impairs hepatic insulin signaling through degradation of IRS1 and induction of SOCS3. *PLoS One* 2010; 5: e8649 [PMID: 20351777 DOI: 10.1371/journal.pone.0008649]
- Mahadeb YP, Gruson D, Buysschaert M, Hermans MP. What are the characteristics of phenotypic type 2 diabetic patients with low-titer GAD65 antibodies? *Acta Diabetol* 2014; 51: 103-111 [PMID: 24193809 DOI: 10.1007/s00592-013-0513-7]
- Li-Ng M, Tropp S, Danoff A, Bini EJ. Association between chronic hepatitis B virus infection and diabetes among Asian Americans and Pacific Islanders. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 549-556 [PMID: 17416560]
- 涂盛, 邵安文, 叶真, 姚国定. 肝源性糖尿病发病机制研究进展. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 78-80
- 时德仁, 陆立, 王建华, 东传凌, 丛闻天. 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
- 11 Zampino R, Coppola N, Cirillo G, Boemio A, Minichini C, Marrone A, Stanzione M, Starace M, Durante-Mangoni E, Sagnelli E, Restivo L, Salzillo G, Fascione MC, Nevola R, Del Giudice EM, Adinolfi LE. Insulin resistance and steatosis in HBV-HCV co-infected patients: Role of PNPLA3 polymorphisms and impact on liver fibrosis progression. *World J Hepatol* 2014; 6: 677-684 [PMID: 25276284 DOI: 10.4254/wjh.v6.i9.677]
 - 12 Machado MV, Oliveira AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis in hepatitis B virus infected patients: meta-analysis of risk factors and comparison with hepatitis C infected patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1361-1367 [PMID: 21649726 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2]
 - 13 Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? *J Hepatol* 2012; 56 Suppl 1: S56-S65 [PMID: 22300466 DOI: 10.1016/S0168-8278(12)60007-5]
 - 14 吴涛, 季光. 非酒精性脂肪性肝病的代谢发病机制. 世界华人消化杂志 2009; 17: 2908-2914
 - 15 Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current Concepts of HBV/HCV Coinfection: Coexistence, but Not Necessarily in Harmony. *Curr Hepat Rep* 2010; 9: 260-269 [PMID: 21258658]
 - 16 李冰昱. 乙肝病毒相关的慢性肝病与胰岛素抵抗的研究. 长沙: 中南大学, 2009
 - 17 García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Current Concepts in Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: Clinical Outcomes, Hepatitis C Virus Association, and Therapy. *Dig Dis Sci* 2015 Oct 13. [Epub ahead of print] [PMID: 26462490]
 - 18 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: 653-657
 - 19 Altıparmak E, Koklu S, Yalınkılıç M, Yüksel O, Cicek B, Kayacetin E, Sahin T. Viral and host causes of fatty liver in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3056-3059 [PMID: 15918189]
 - 20 陈力元. 普通人群中HBV感染合并脂肪肝变分析. 中华脂肪肝 2011; 12: 13-15
 - 21 Xanthakos S, Miles L, Bucuvalas J, Daniels S, Garcia V, Inge T. Histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese adolescents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 226-232 [PMID: 16469684]
 - 22 陈海平, 张斌, 朱晓骏, 杨将领. 非酒精性脂肪肝病中的胰岛素抵抗的研究进展. 世界最新医学信息文摘 2015; 15: 41-42
 - 23 Carbone M, Campagnolo L, Angelico M, Tisone G, Almerighi C, Telesca C, Lenci I, Moscatelli I, Massoud R, Baiocchi L. Leptin attenuates ischemia-reperfusion injury in the rat liver. *Transpl Int* 2012; 25: 1282-1288 [PMID: 22973948 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01555.x]
 - 24 赵荷琨, 李兴. 瘦素和胰岛素抵抗的研究进展. 医学综述 2010; 16: 1684-1687
 - 25 全晓红, 李秀丽, 叶冬梅, 杨艳红, 唐晓光, 蒋晓洁. 非酒精性脂肪肝患者血清抵抗素与胰岛素抵抗关系的研究. 中华实用诊断与治疗杂志 2015; 29: 372-374
 - 26 Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112: 91-100 [PMID: 12840063]
 - 27 Morio B, Fardet A, Legrand P, Lecerf JM. Involvement of dietary saturated fats, from all sources or of dairy origin only, in insulin resistance and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2015 Nov 5. [Epub ahead of print] [PMID: 26545916]
 - 28 Manrique-Ariza S, Ureña I, Valdivielso P, Rioja J, Jiménez-Núñez FG, Irigoyen MV, Fernández-Nebro A. Insulin resistance and levels of adipokines in patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015 Nov 3. [Epub ahead of print] [PMID: 26526677]
 - 29 秦映芬. 糖尿病与乙肝病毒感染合并糖尿病对肝纤维化影响的实验和临床研究. 重庆: 重庆医科大学, 2004
 - 30 Iwasaki A, Sakai K, Moriya K, Sasaki T, Keene DR, Akhtar R, Miyazono T, Yasumura S, Watanabe M, Morishita S, Sakai T. Molecular mechanism responsible for fibronectin-controlled alterations in tissue stiffness in advanced chronic liver fibrogenesis. *J Biol Chem* 2015 Nov 9. [Epub ahead of print] [PMID: 26553870]
 - 31 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 [PMID: 17264427]
 - 32 袁聪, 郑城婷, 许保, 杨丽. 瘦素、脂联素和抵抗素在肝纤维化中的研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18: 149-154
 - 33 Setiawan VW, Hernandez BY, Lu SC, Stram DO, Wilkens LR, Le Marchand L, Henderson BE. Diabetes and racial/ethnic differences in hepatocellular carcinoma risk: the multiethnic cohort. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: pii: dju326 [PMID: 25326644 DOI: 10.1093/jnci/dju326]
 - 34 Hernández-Breijo B, Monserrat J, Román ID, González-Rodríguez Á, Fernández-Moreno MD, Lobo MV, Valverde ÁM, Gisbert JP, Guisjarro LG. Azathioprine desensitizes liver cancer cells to insulin-like growth factor 1 and causes apoptosis when it is combined with bafilomycin A1. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 272: 568-578 [PMID: 23958494 DOI: 10.1016/j.taap.2013.07.024]
 - 35 Rossi M, Lipworth L, Maso LD, Talamini R, Montella M, Polesel J, McLaughlin JK, Parpinel M, Franceschi S, Lagioli P, La Vecchia C. Dietary glycemic load and hepatocellular carcinoma with or without chronic hepatitis infection. *Ann Oncol* 2009; 20: 1736-1740 [PMID: 19549710 DOI: 10.1093/annonc/mdp058]
 - 36 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]
 - 37 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: 2655-2660
 - 38 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]
 - 39 Linhart K, Bartsch H, Seitz HK. The role of reactive

应用要点

对于出现IR的HBV感染患者,除了积极抗病毒治疗外,要注意监测各项糖代谢指标的变化,必要时予以降糖治疗,防止进展为糖尿病以及出现各类并发症,从而提高患者生存质量。

同行评价

本文综述了HBV感染所致慢性肝病与IR的关系, IR对HBV相关性肝病的影响以及治疗中的相关问题, 对临床医生具有一定的参考意义。

- oxygen species (ROS) and cytochrome P-450 2E1 in the generation of carcinogenic etheno-DNA adducts. *Redox Biol* 2014; 3: 56-62 [PMID: 25462066 DOI: 10.1016/j.redox-x.2014.08.009]
- 40 Huo TI, Wu JC, Lui WY, Huang YH, Lee PC, Chiang JH, Chang FY, Lee SD. Differential mechanism and prognostic impact of diabetes mellitus on patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical and nonsurgical treatment. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1479-1487 [PMID: 15307864]
- 41 王言焱, 黄山, 钟鉴宏, 柯阳, 马良, 游雪梅, 黎乐群. 糖尿病对肝细胞癌切除术后患者预后的影响. *中华普通外科杂志* 2014; 29: 688-692
- 42 Wang YG, Wang P, Wang B, Fu ZJ, Zhao WJ, Yan SL. Diabetes mellitus and poorer prognosis in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e95485 [PMID: 24830459 DOI: 10.1371/journal.pone.0095485]
- 43 刘向明. 肝癌的发生与胰岛素抵抗的关系. 天津: 天津医科大学, 2010
- 44 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 13-33
- 45 Shiba T, Higashi N, Nishimura Y. Hyperglycaemia due to insulin resistance caused by interferon-gamma. *Diabet Med* 1998; 15: 435-436 [PMID: 9609368]
- 46 蔡皓东. 替比夫定相关性肌酸激酶升高与肌病及其安全应用. *药物不良反应杂志* 2009; 11: 253-256
- 47 葛均波, 徐永健. 内科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 733-752
- 48 Chan SP, Colagiuri S. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110: 75-81 [PMID: 26361859 DOI: 10.1016/j.diabres.2015.07.002]
- 49 Han Y, Shi JP, Ma AL, Xu Y, Ding XD, Fan JG. Randomized, vitamin E-controlled trial of bicyclol plus metformin in non-alcoholic fatty liver disease patients with impaired fasting glucose. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 1-7 [PMID: 24081374 DOI: 10.1007/s40261-013-0136-3]
- 50 于华众, 李章平, 吴朝明, 程俊彦, 陈寿权. 服用二甲双胍的糖尿病患者乳酸中毒的特点分析. *实用医学杂志* 2006; 22: 804-805
- 51 Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008; 168: 820-825 [PMID: 18443256 DOI: 10.1001/archinte.168.8.820]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

