

胰岛素抵抗与慢性肝病

张维燕, 范小玲 (首都医科大学北京地坛医院 综合科, 北京 100015)

在我国, 慢性肝病主要由肝炎病毒感染所致, 但近年来非酒精性脂肪性肝病也逐渐受到关注。研究发现胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 在慢性肝病的发生、发展中发挥了很大作用。但IR发生机制尚不明确, 可能与病毒直接作用、炎症因子和脂肪代谢异常等因素有关, 并影响慢性肝病治疗的疗效。本文就近年来IR在慢性肝病发生机制方面的研究以及其对临床治疗的意义作一阐述。

1 IR与慢性病毒性肝病

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, 与糖代谢、脂代谢、高血压、肥胖等因素密切相关。一项对慢性乙型肝炎患者的前瞻性研究显示, IR在糖尿病诊断之前10~20年已经存在, 而且糖尿病可能与乙型肝炎纤维化进展相关。有关慢性乙型肝炎和丙型肝炎患者IR和纤维化程度研究, 发现HBV和HCV感染者HOMA-IR和空腹胰岛素水平显著高于正常, 提示存在IR并促进了肝纤维化进展^[1]。慢性丙型肝炎患者伴糖尿病 (DM) 和糖耐量异常 (IGT) 者, HOMA-IR高于正常糖耐量者 (NGT)^[2]。0或1期纤维化的慢性丙型肝炎合并糖尿病者的血清胰岛素、C-肽和HOMA-IR水平均高于健康对照^[3], 慢性丙型肝炎患者的IR与丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶关系不大, 而与肝纤维化分值和组织活性指数 (HAI) 明显相关, 提示丙型肝炎病毒感染与IR关系密切^[4]。慢性HCV感染伴肝脏脂肪变性者亦存在IR, 在HCV感染者中观察到IR是

基因1型患者肝脏脂肪变性和肝纤维化的原因而非结果, IR引发的肝脏脂肪变性和血清胰岛素水平升高是肝纤维化进展的危险因素^[5]。在伴发或不伴发糖尿病和脂肪肝的肝炎病毒感染者中均存在IR, 提示肝炎病毒感染可能导致IR, 对其机制的研究也比较深入。

慢性肝病患者常伴有炎症因子释放, 也可能是IR发生的重要原因。炎症因子可介导细胞内信号转导, 使胰岛素敏感细胞内的胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrates-1, IRS-1) 丝氨酸磷酸化, 抑制其酪氨酸磷酸化, 使胰岛素信号转导受阻从而诱发IR。HCV核心蛋白转基因小鼠基础血清胰岛素水平显著升高, 存在明显的IR, 其肝内TNF- α 高表达, 给予抗TNF- α 治疗后胰岛素敏感性恢复, 提示慢性肝炎病毒感染所致炎症因子释放与IR密切相关^[6]。HCV还可直接影响靶细胞的胰岛素代谢, HCV核心蛋白和TNF- α 对靶细胞膜的胰岛素受体1和受体3都有抑制作用, 阻碍胰岛素在细胞内的信号转导和 (或) 转换过程, 从而诱发IR, 引起糖代谢紊乱^[7]。HBV感染者肝脏和胰腺病理的免疫荧光组织化学双重染色显示肝细胞和胰岛细胞胰岛素受体阳性部位有HBsAg存在。HBV不仅能损害肝细胞, 也能直接损害胰岛细胞, 这可能是HBV感染伴发糖尿病的重要原因^[8]。近期研究还发现HBV病毒核心抗原 (HBcAg) 结合蛋白C-12与胰岛素受体间有相互作用^[9]。提示肝炎病毒感染可能同时影响胰岛 β 细胞和肝细胞。慢性肝炎病毒感染不仅可以直接导致IR, 还可通过炎症因子释放导致IR。

2 IR与NAFLD

NAFLD患者常同时伴有肥胖、脂代谢紊乱、

高血压和糖尿病等代谢异常。国外报道在NAFLD人群中,代谢综合征(MS)的比例高达36%,伴不同程度糖代谢异常者约占50%^[10,11]。有研究显示约98%的NAFLD患者存在胰岛素抵抗^[12]。NAFLD的发病机制仍未阐明,但多数学者认为其发生基础是IR。有研究显示体重、性别、基础代谢率(BMI)、脂肪分布、葡萄糖耐量与NAFLD的相关性不大,而IR是NAFLD最强的预测因子^[13]。可能是由于IR可减弱和(或)破坏胰岛素对脂肪代谢的调节作用,提高循环中FFA浓度,促进肝脏对血FFA的摄取和肝细胞内甘油三酯合成,减少甘油三酯从肝细胞内排出,并抑制线粒体脂肪酸氧化,肝细胞内脂肪蓄积沉着及肝细胞变性、肿大,形成脂肪肝^[14]。

Li等^[15]对NASH模型ob/ob小鼠注射抗-TNF- α ,结果显示肝脏胰岛素的敏感性明显增加且NASH程度减轻。18例经组织学证实为NASH的患者给予己酮可可碱(抑制TNF- α)6个月,其临床症状和生化指标显著改善,给药前后TNF- α 水平和胰岛素抵抗指数均有显著降低,分析可能与其抑制TNF- α 有关^[16],提示TNF- α 在IR及NASH发生、发展中有促进作用。瘦素由肥胖基因(ob基因)编码,具有减少摄食和增加能量消耗的作用,可能参与将脂肪分配进入线粒体进行 β 氧化或合成甘油三酯的重要调节过程。血清瘦素水平与人的体重指数成比例增长,提示更常见的是瘦素抵抗而非缺乏。有研究认为瘦素可促进肝脏kupffer细胞及窦内皮细胞内的氧化应激,刺激肝脏星状细胞活化,可能是肝纤维化发生的重要调节因子。在NAFLD患者中,大部分存在瘦素抵抗和高胰岛素血症,但其发生机制尚不清楚,目前认为二者也参与IR的发生和发展。

脂肪代谢异常是IR的另一重要原因。脂肪组织可分泌多种激素,与单一组织或全身的IR有关^[17]。脂肪细胞释放FFA使其水平升高,已被证实可抑制肌肉摄取葡萄糖,导致高胰岛素血症和IR^[18,19]。张日华等^[20]用共培养方法研究脂肪细胞对肝细胞的影响,结果显示与未分化及部分分化脂

肪细胞相比,接近完全分化脂肪细胞诱发肝细胞胰岛素抵抗的能力最强。这表明脂滴聚集多的脂肪细胞更易诱发肝细胞胰岛素抵抗,其实验结果为脂肪代谢异常者产生肝脏及全身性胰岛素抵抗提供了直接证据。

3 IR与慢性肝病的治疗

慢性病毒性肝病的治疗核心是抗病毒治疗,IR是影响抗病毒疗效的重要因素之一。一项对慢性乙型肝炎患者应用拉米夫定治疗的研究发现,慢性肝炎患者高瘦素水平与纤维化程度密切相关,HBeAg阴性的慢性乙型肝炎患者经拉米夫定单药治疗后,血清瘦素水平是病毒应答反应的预测因子之一^[21]。更多对慢性丙型肝炎的研究显示IR对抗病毒有重要影响。对慢性丙型肝炎患者应用聚乙二醇化干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗,显示血浆胰岛素水平和HOMA-IR是抗病毒有效性的独立预测因子,同时发现在基因1型患者中有、无IR的两组患者持续病毒学应答存在显著差异,说明IR可降低抗病毒疗效^[22,23],因此有学者建议抗病毒治疗前应改善IR以提高抗病毒应答。最近,国内学者在干扰素 α -2a治疗慢性丙型肝炎的患者中发现,获得持续病毒学应答(SVR)的患者比未获得SVR的患者有较低的血清瘦素水平、HOMA-IR和体重指数,多变量分析显示血清瘦素、IR是慢性丙型肝炎患者抗病毒治疗获得SVR的独立预测因子^[24]。但有报道,慢性丙型肝炎患者接受聚乙二醇化干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗后,IR显著改善,与抗病毒疗效无关^[25]。因此,有待更多细致的研究探讨IR对抗病毒治疗的影响。

HCV感染伴肝脏脂肪变性者抗病毒效果与IR的关系比较复杂。研究发现基因1型患者的肝脏脂肪变性与IR有关并且影响抗病毒疗效;基因3型患者抗病毒治疗过程中,SVR后其肝脏脂肪变性程度可明显改善,病毒相关的肝脏脂肪变性可以消退,而宿主相关的肝脏脂肪变性未发生明显变化。还有研究显示在聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林治疗的基础上,同时应用他汀类降脂药物治疗可提高抗病毒疗效^[26],其机理是否与减轻IR有

关尚不清楚。

瘦素、噻唑烷二酮类药物可有效逆转实验性脂肪性肝病,改善IR。然而有证据表明NAFLD患者常存在高瘦素血症和瘦素抵抗,额外给予瘦素是否可以改善IR或者加重脂肪性肝病尚不清楚。噻唑烷二酮类有一定肝损害,水钠潴留亦是其不良反应之一,并可引起高血压加重,其对NASH的疗效在停药后很快反弹,因而噻唑烷二酮类药物的应用受到限制。IR与慢性肝病关系密切,改善IR可能改变治疗效果从而改变慢性肝病的预后。目前,尚无疗效好且不良反应极少的改善IR的药物。因此,药物改善胰岛素抵抗还有很长的路要走,期待有更多更好的治疗药物和方法。

参考文献

- [1] Mohammad Alizadeh AH, Fallahian F, Alavian SM, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis B and C[J]. *Indian J Gastroenterol*,2006,25:286-289.
- [2] Narita R, Abe S, Kihara Y, et al. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatol*,2004,41:132-138.
- [3] Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression[J]. *Gastroenterology*,2003,125:1695-1704.
- [4] Konrad T, Zeuzem S, Toffolo G, et al. Severity of HCV-induced liver damage alters glucose homeostasis in noncirrhotic patients with chronic HCV infection[J]. *Digestion*,2000,62:52-59.
- [5] Fartoux L, Poujol-Robert A, Guechot J, et al. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C[J]. *Gut*,2005,54:1003-1008.
- [6] 李志群,朱思和,陈焕永,等.乙型肝炎患者血清中肿瘤坏死因子 α 、 γ 干扰素及白细胞介素-12检测结果[J].*中华肝脏病杂志*,2004,12:312.
- [7] Tsutsumi T, Suzuki T, Moriya K, et al. Alteration of intrahepatic cytokine expression and AP-1 activation in transgenic mice expressing hepatitis C virus core protein[J]. *Virology*,2002,304:415-424.
- [8] 时德仁,东传凌,陆立,等.肝硬化时糖代谢紊乱与肝细胞胰岛素受体及胰腺细胞HBV DNA表达的关系[J].*中华实验和临床病毒学杂志*,2003,17:372-374.
- [9] 陆荫英,刘妍,成军,等. HBsAg结合蛋白C-12基因转染肝癌细胞的基因表达谱芯片分析[J].*世界华人消化杂志*,2004,12:62-65.
- [10] Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: insulin secretion and specific association with the insulin resistance syndrome[J]. *Hepatology*,2002,35:373-379.
- [11] Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome[J]. *Hepatology*,2003,37:917-923.
- [12] Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Semin Liver Dis*,2001,21:27-41.
- [13] Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance[J]. *Am J Med*,1999,107:450-455.
- [14] Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss[J]. *Diabetes Metab*,2000,26:98-106.
- [15] Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*,2003,37:343-350.
- [16] Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor- α inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Am J Gastroenterol*,2004,99:1946-1952.
- [17] Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue[J]. *Proc Nutr Soc*,2001,60:349-356.
- [18] Myers RP, Messous D, Poynard T, et al. Association between leptin, metabolic factors and liver histology in patients with chronic hepatitis C[J]. *Can J Gastroenterol*,2007,21:289-294.
- [19] Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: implication for the pathogenesis of NASH[J]. *Hepatol Res*,2005,33:145-150.
- [20] 张日华,凌家俭,陈俊,等.脂肪细胞在肝细胞胰岛素耐受过程中的作用[J].*医学分子生物学杂志*,2007,4:299-302.
- [21] Manolakopoulos S, Bethanis I S, Liapi C, et al. An assessment of serum leptin levels in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study [J]. *BMC Gastroenterology*,2007,31:17.
- [22] Jian Wu Y, Shu Chen L, Gui Qiang W. Effects of fatty liver and related factors on the efficacy of combination antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C[J]. *Liver Int*,2006,26:166-172.
- [23] Romero-Gomez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients[J]. *Gastroenterology*,2005,128:636-641.
- [24] 朱斌,张平,王昕红,等.血清瘦素水平、胰岛素抵抗与慢性丙型肝炎抗病毒应答的相关性[J].*中华肝脏病杂志*,2006,12:887-889.
- [25] Lo Iacono O, Venezia G, Petta S, et al. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2007,25:1181-1191.
- [26] Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection[J]. *World J Gastroenterol*,2006;12:6756-6765.

收稿日期: 2009-03-31