

肝源性糖尿病的临床诊疗现状及展望

郑海燕¹, 曹建彪² (1.山西医科大学第二临床医学院, 太原 030001; 2.中国人民解放军北京军区总医院 全军肝病治疗中心, 北京 100700)

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组以慢性血糖水平增高为特征的代谢性疾病,是由于胰岛素分泌和(或)作用缺陷所引起。分为T1DM、T2DM、其他特殊类型DM及妊娠期DM,临床表现以“三多一少”为主的代谢紊乱症状群。而肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes, HD),则是指继发于肝实质损害的DM^[1],有学者称其为T3DM。肝脏是人体内葡萄糖代谢的主要靶器官,可使肝糖原与血浆葡萄糖之间达到动态平衡^[2],以维持人体代谢所需的血糖浓度^[3],故各种肝脏疾病均能影响糖类物质代谢,出现糖耐量异常^[4,5]甚至DM^[6]。Shetty等^[7]研究发现,慢性肝病患者中,存在糖耐量异常者约占80%,最终发展为DM者约为35%,而正常人群DM发病率仅约10%。在慢性肝病患者中,肝硬化患者更易并发糖代谢紊乱^[8]。HD在临床上很常见,但无典型症状且不易鉴别,故及早诊断及有效治疗对控制病情和改善预后非常关键。

1 机制

目前认为胰岛素抵抗是HD的重要因素^[9,10]。研究显示,HD和T2DM患者胰岛素分泌均呈高峰延迟型,但前者各时段C肽及胰岛素分泌水平均高于后者,且存在明显的高胰岛素血症。除此之外,HD的发生还可能与病毒、环境、细胞因子、酶代谢、瘦素抵抗、营养缺乏、葡萄糖效应减弱、胰岛素样生长因子-1代谢紊乱等各方面因素有关。另外,高糖饮食和使用大量葡萄糖注射液、药物或毒物如噻嗪类利尿剂、糖皮质激素、降压药、避孕药、幽门螺旋杆菌感染等也是其可能的诱因。

2 流行病学及临床特征

Kuriyama等^[11]研究显示,慢性肝病患者中约50%~80%存在糖耐量减低,最终发展为DM者约为20%~30%。欧美国家常见于酒精性肝硬化、慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)等患者,而在我国常见于慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)、CHC及肝硬化患者。CHC患者比其他肝病患者更易患DM,国内曾报道丙型肝炎患者的DM发病率约为27.16%,而糖耐量减低患者为7%^[12]。Vesely等^[13]研究发现HAV感染可导致永久HD。临床上以高血糖、葡萄糖耐量减低为特征^[14],缺乏DM典型“三多一少”症状及其并发症,多以乏力、纳差、腹胀、尿黄等慢性肝病症状为主。血糖水平普遍低于T2DM患者,病情以轻至中度多见,罕见心血管、酮症

酸中毒并发症。血糖变化与肝功能好转及恶化多相符。

2.1 慢性肝炎

2.1.1 病毒性肝炎

(1)CHB: 时德仁等^[15]研究发现,HBV DNA可直接侵害胰岛细胞,其载量与糖耐量异常有关,故可能是其感染后并发DM的直接原因。感染HBV DNA后,胰岛β细胞功能可能发生障碍或胰岛素基因发生突变,使β细胞分泌较多的前体胰岛素或变性胰岛素,但不能分泌成熟胰岛素,导致缺乏真性胰岛素。

研究资料显示,慢性肝炎并发DM患者中的4%为CHB源性HD^[16,17],其同时具有慢性乙型肝炎和DM的临床特征,主要特点为胰岛素分泌功能无明显障碍,空腹胰岛素量正常或略高,C肽多正常,而餐后血糖多偏高,缺乏典型“三多一少”症状,罕见神经及微血管病变、酮症酸中毒等并发症。但台湾和香港的研究发现^[18,19],HBV感染者中DM发生率和普通人群无显著差异尚有待进一步研究。

(2)CHC: HCV RNA可在胰腺组织复制,造成胰腺组织、胰岛细胞破坏,导致β细胞功能降低^[20];HCV的包膜蛋白与谷氨酰胺转氨酶具有同源性,可发生交叉免疫反应,当机体感染HCV后,亦会使胰岛细胞损坏、β细胞功能降低^[21,22]。若同时存在肝内铁含量增加及肝细胞明显脂肪变性,可发生胰岛素抵抗^[23];有研究^[24]认为HCV核心蛋白可直接抑制胰岛素信号转导,亦可发生胰岛素抵抗。Masini等^[25]认为β细胞功能减低和胰岛素抵抗在其发病机制中均有重要作用。机体发生高血糖时,经两者作用降低了β细胞分泌胰岛素的能力,导致DM的发生。研究表明,HCV感染抑制葡萄糖转运蛋白2(GLUT2)通过下调肝细胞核因子-1α(HNF-1α)在转录和翻译后水平的基因表达。HCV引起的HNF-1α的表达下调可能在由HCV引起的糖代谢紊乱中发挥了至关重要的作用^[26]。HCV感染作为一种诱发因素^[27],较其他肝病更易并发糖代谢异常^[28-33]。Masini等^[28]研究也表明,美国40岁以上非HCV感染者导致的DM几率仅占HCV感染者的1/3。另有研究^[34]表明,既往HCV感染和DM呈正相关,CHC源性HD患者病情相对较重,有DM家族史的CHC患者易并发DM。CHC源性HD临床表现以慢性肝病的症状为主,多无典型的“三多一少”症状,严重的DM并发症发生率极低^[1]。

2.1.2 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD) 目前国内外已有大量研究证明,与其他慢性肝病相比,NAFLD与DM有着更为密

切的关系。临床上NAFLD并发T2DM者较普通T2DM者具有更高的中心性肥胖、高血压患病率及更严重的脂代谢紊乱特点^[35]。NAFLD并发T2DM患者GGT、ALT水平显著高于普通T2DM患者,而AST水平则无显著差异^[36]。

2.1.3 自身免疫性肝炎 自身免疫性多内分泌腺病综合征(autoimmune polyendocrinopathy syndrome, APS)指以自身免疫引起的多个内分泌腺功能受损为主要表现的系列综合征,分为3型。其中APS-I型指艾迪生病、甲状旁腺功能减退和慢性黏膜皮肤念珠菌病,三者中至少存在两个,还可伴有其他相关的免疫疾病,其中自身免疫性肝炎是一种普遍而严重的伴发疾病^[37],1.2%~12%的患者发生1型DM,多数患者存在胰岛细胞抗体(ICA)和(或)谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab),由于APS-I型患者ICA和GAD-Ab阳性率很高,但DM的发生率并不高,推测患者体内存在针对谷氨酸脱羧酶65片段(GAD65)不同抗原决定簇的抗体,说明这些抗体是胰腺自身免疫过程的标志,但不一定必然发展为临床DM。APS-II型指爱迪生病伴有自身免疫性甲状腺病和(或)胰岛素依赖性DM,又称为Schmidt综合征,但不伴有甲状腺功能减退或念珠菌病。有研究表明,其发生可能与慢性HCV感染有关^[38]。APS-III型是指甲状腺功能亢进与DM同时(或)相继发生的一类综合征,未显示与肝脏疾病相关。

2.2 肝硬化

2.2.1 病毒性肝炎肝硬化 丙型肝炎肝硬化源性HD发生率高于乙型肝炎肝硬化源性HD^[39]。以慢性肝病症状为主要临床表现,包括乏力、纳差、恶心、呕吐、腹胀、黄疸等,而DM的“三多一少”症状较少见,其并发症则更少见,在临床上很容易被忽略,故对肝硬化患者应常规检查空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)及餐后2小时血糖,以便及时诊断。丙型肝炎肝硬化源性HD加重了肝功能的损害,使肝硬化进一步发展,增高了各种感染(包括败血症、支气管肺炎、自发性腹膜炎等)及肝性脑病的发生率^[40]。

2.2.2 酒精性肝硬化 酒精性肝硬化时,侧枝循环开放,口服糖后直接进入人体循环,肝脏对葡萄糖摄取率降低,出现肝糖逃脱现象^[41]。因肝脏及周围组织产生胰岛素抵抗,降低了参与糖代谢有关酶的活性,使肝糖原合成减少^[42]。另外,胰岛素分泌进行性减少,口服糖后不能适时分泌适量的胰岛素,以致对餐后血糖水平的调节能力降低,最终导致血糖升高^[43]。

酒精性肝硬化源性HD患者,症状多以慢性酒精性肝病表现为主,餐后血糖明显升高,典型“三多一少”症状少见,极少发生酮症酸中毒、神经及血管等并发症。病情重者可出现蜘蛛痣、肝掌及精神异常等肝硬化并发症,部分患者在并发症出现后才得以诊断。

2.2.3 原发性胆汁性肝硬化(PBC) PBC是以进行性胆汁淤积为特征的自身免疫性疾病,最终进展为肝纤维化、肝硬化及肝衰竭。PBC在临床上相对少见,目前我国PBC患病率仅为(19~240)/1 000 000,但PBC源性HD的发病率可达

2.54%~12.8%^[44]。有研究认为,DM既可加重肝脏微循环障碍、增加炎症介质释放,又能加重肝功能损害、促进肝硬化形成,对PBC患者造成了双重打击。

PBC源性HD的临床特征:好发于中年女性,无典型的“三多一少”症状,主要表现为乏力、纳差、腹胀等肝病症状。PBC源性HD较无DM的PBC患者双下肢水肿、胸腹水并发症发病率高。多数患者表现为胆汁淤积性生物化学改变:ALP、GGT可高于正常值上限的2~5倍,ALT、AST仅轻至中度升高,多在正常值上限的3倍以下,TBil稍高于正常值上限,其中以DBil升高为主。

2.3 原发性肝癌 原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC)患者中约80%有慢性肝炎、肝硬化基础^[45,46]。Jayaprasad等^[47]发现,HCV感染所致的DM发生率明显高于HBV感染者。单因素分析显示,患者生存时间与血清抗-HCV、Child-Pugh分级、TNM分期有关。HCV可影响代谢,从而引发胰岛素抵抗,促进脂肪变性,导致肝纤维化,并经过病毒基因整合以加速癌变,影响预后。Llovet等^[48]发现,PHC死亡患者中约50%伴HCV感染者,伴HBV感染很少。

PHC患者可出现低血糖、高血糖及HD等各种糖代谢紊乱,主要表现为空腹血糖升高和糖耐量异常,在伴有肝硬化的肝癌患者中糖代谢紊乱表现更为严重。随着年龄的增加,血糖逐渐升高,且不同糖代谢状态与年龄有关,PHC晚期患者常发生严重低血糖症甚至低血糖昏迷,亦有报道^[49]称低血糖症可以是低分化肝癌的首发症状。低血糖在年轻者中发生率较高,而高血糖在年长者发生率较高,且男性原发性肝癌患者低血糖症发生率高,低血糖症更可能是年轻的原发性肝癌患者的早期症状之一。

3 治疗策略

合理控制血糖的目的是改善和保护肝功能^[50],降低高血糖,缓解症状,防治并发症,降低病死率。根据FBG将HD分为3型:轻型FBG为7.8~11.1 mmol/L,中型FBG为11.2~13.9 mmol/L,重型FBG为>13.9 mmol/L。HD患者血糖控制应稍高于普通DM患者,这样既可防止出现急性DM并发症,又能防止发生严重低血糖。一般将FBG控制在6~9 mmol/L,餐后2小时FBG控制在9~12 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)控制在7%~9%^[51]。

3.1 基础疗法 改变饮食习惯和适当锻炼是HD的基础疗法。

3.2 药物治疗首选胰岛素治疗 胰岛素能够迅速控制血糖,阻止进一步损害肝细胞,且不良反应少,主张尽早使用。口服降糖药物中,格列奈类、短效磺脲类及 α -葡萄糖苷酶抑制剂相对安全,原则上禁用磺脲类和双胍类制剂。HD空腹血糖正常、餐后血糖升高的患者可通过控制饮食和 α -葡萄糖苷酶抑制剂改善餐后高血糖,但禁用于患有严重DM并发症、肝功能衰竭、重度肾功能减退者。另外,口服抗氧化剂、Zn可改善肝细胞对葡萄糖的利用,故可用于肝硬化患者,以辅助改善血糖水平。

3.3 酒精性肝硬化源性HD的治疗 以戒酒、保肝、降糖为治疗重点。与T2DM患者相比,其胰岛素敏感性高,胰岛素抵抗指数低^[52],胰岛素用量应相对减少。随着肝功能的好转,可减少甚至停用胰岛素,但需严格控制饮食。

3.4 PHC源性HD的治疗 去除肝癌原发灶、改善肝功能、降低高血糖、缓解症状是PHC源性HD患者的治疗目的。手术切除是最有效的治疗方法,但因其同时存在糖代谢异常,风险极大。一般情况下,肝硬化患者肝切除量应 $< 50\%$,而PHC源性HD患者肝切时残肝留量应 $\geq 250 \text{ ml/m}^2$ 。Lau学者^[53]发现,Child-Pugh分级越高、肝功能越差,对Child-Pugh A级PHC患者行根治性切除最有效,而Child-Pugh B、C级患者则首选肝移植。研究结果表明,DM是肝硬化及肝癌患者术后复发和手术存活率的独立危险因素之一^[54,55],女性是CHB后肝癌的高危人群,两者呈正相关^[56],有效控制血糖可减少乙型肝炎相关性PHC根治性切除术后的肿瘤复发^[57]。

4 问题与展望

4.1 发病机制仍未明确 目前HD仍以美国DM学会1997年诊断标准^[58]为依据,由于机制未明,尚无新的共识问世。有研究表明,病毒感染后导致免疫紊乱,可能诱发产生GAD-Ab。GAD-Ab作为DM的一项重要检验指标,是否对病毒性相关肝病并发糖代谢异常有着重要的诊断价值,有待于进一步明确。

4.2 治疗方法有待进一步确定 目前公认的有效治疗方法仍是肝移植,有研究表明^[59]减轻胰岛素抵抗有助于肝移植术后患者的远期疗效。但胰腺移植、胰岛细胞治疗及肝脏、胰腺联合移植的疗效有待进一步临床验证。HD患者存在肝病及DM两方面的问题,齐海智等^[60]对1例终末期肝病并发DM患者进行肝、胰联合移植治疗后,患者可早期脱离胰岛素治疗,血糖控制良好,效果显著,但因存在免疫排斥反应且缺乏供体等问题,目前其临床研究较少。目前干细胞治疗HD已取得了一定成就^[61-63],其对每一位HD患者均有适应证,但在终末期常出现多器官功能损害,难以体现其有效性,故失去了治疗的意义^[64-67],其远期疗效的临床资料尚需进一步累积。基因治疗给HD及其并发症患者提供了新思路^[64]。待非病毒载体技术进一步成熟或出现更优质的病毒载体,基因治疗可能成为治疗HD的可靠方法或重要辅助手段。

HD为慢性迁延性疾病,发病机制尚未明确,诱发因素呈逐渐增多趋势,但由于尚无典型的DM临床表现,对临床诊断无明显引导作用。目前尚缺乏大宗循证医学证据以及相应共识及指南以指导临床诊断,仍以治疗原发疾病为主,手术、干细胞、基因等治疗方式对DM控制具有重要作用,相信随着人们的日益重视,在明确发病机制的基础上,HD可得到更有效的治疗。

参考文献

- [1] Gundling F, Schumm-Draeger PM, Schepp W. Hepatogenous diabetes-diagnostics and treatment[J]. Z Gastroenterol,2009,47:436-445.
- [2] Kim MG, Choi WC. Differential diagnosis of diabetes mellitus caused by liver cirrhosis and other type 2 diabetes mellitus[J]. Korean J

- Hepatol,2006,12:524-529.
- [3] Baruch Y. The liver: a large endocrine gland[J]. J Hepatol,2000,32:505-507.
- [4] Holstein A, Hinze S, Thiessen E, et al. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis[J]. Gastroenterol Hepatol,2002,17:677-681.
- [5] 刘大风, 冉兴无, 王林, 等. 病毒性肝炎合并糖尿病的流行病学特征分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2012,6:121-124.
- [6] Picardi A, D'Avola D, Gentilucci UV, et al. Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence[J]. Diabetes Metab Res Rev,2006,22:274-283.
- [7] Shetty A, Wilson S, Kuo P, et al. Liver transplantation improves cirrhosis-associated impaired oral glucose tolerance[J]. Transplantation,2000,69:2451-2454.
- [8] Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, et al. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management[J]. World J Gastroenterol,2009,15:280-288.
- [9] 黄涛, 秦波. 肝源性胰岛素抵抗的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2008,16:653-657.
- [10] 张维燕, 范小玲. 胰岛素抵抗与慢性肝病[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2010,2:56-58.
- [11] Kuriyama S, Miwa Y, Fukushima H, et al. Prevalence of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic viral liver disease[J]. Clin Biochem Nutr,2007,40:116-122.
- [12] Chen LK, Hwang SJ, Tsai ST, et al. Glucose intolerance in Chinese patients with chronic hepatitis C[J]. World J Gastroenterol,2003,9:505-508.
- [13] Vesely DL, Dilley RW, Duckworth WC, et al. Hepatitis a-induced diabetes mellitus, acute renal failure, and liver failure[J]. Am J Med Sci,1999,317:419-424.
- [14] Sibley SD, Palmer JP, Hirsch IB, et al. Visceral obesity hepatic lipase activity, and dyslipidemia in type 1 diabetes[J]. Clin Endocrinol Metab,2003,88:3379-3384.
- [15] 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.
- [16] 病毒性肝炎相关性糖尿病治疗委员会. 病毒性肝炎相关性糖尿病治疗专家共识[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2011,3:51-55.
- [17] 陆立, 周燕, 时德仁, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染与糖尿病的关系[J]. 临床军医杂志,2001,29:71-73.
- [18] Jan CF, Chen CJ, Chiu YH, et al. A population-based study investigating the association between metabolic syndrome and hepatitis B/C infection (Keelung community-based integrated screening study No.10)[J]. Int J Obes (Lond),2006,30:794-799.
- [19] Chen HF, Li CY, Chen P, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C in type 2 diabetic patients[J]. J Chin Med Assoc,2006,69:146-152.
- [20] Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C[J]. J Hepatol,2001,35:279-283.
- [21] 陈奕. 环氧化酶-2与糖尿病[J]. 国际内科学杂志,2008,35:448-451.
- [22] Thuluvath PJ, John PR. Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race: a case-control study[J]. Am J Gastroenterol,2003,98:438-441.
- [23] Wilson C. Hepatitis C infection and type 2 diabetes in American-Indian women[J]. Diabetes Care,2004,27:2116-2119.
- [24] Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3[J]. Am J Pathol,2004,165:1499-1508.
- [25] Masini M, Campani D, Boggi U, et al. Hepatitis C virus infection and human pancreatic beta-cell dysfunction[J]. Diabetes Care,2005,28:940-941.

- [26] Matsui C, Shoji I, Kaneda S, et al. Hepatitis C virus infection suppresses GLUT2 gene expression via downregulation of hepatocyte nuclear factor 1 α [J]. *J Virol*,2012,86:12903-12911.
- [27] Oliveira LP, Jesus RP, Boulhosa RS, et al. Metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who do not have obesity or type 2 diabetes[J]. *Clinics (Sao Paulo)*,2012,67:219-223.
- [28] Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States[J]. *Ann Intern Med*,2000,133:592-599.
- [29] Hung CH, Lee CM, Lu SN. Hepatitis C virus-associated insulin resistance: pathogenic mechanisms and clinical implications[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*,2011,9:525-533.
- [30] Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes[J]. *World J Gastroenterol*,2009,15:1537-1547.
- [31] Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, et al. Prevalence of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C: comparison with hepatitis B virus-infected and hepatitis C virus-cleared patients[J]. *Liver Int*,2008,28:355-362.
- [32] 贺琴, 孙希杰, 谢杏榕, 等. 肝源性糖尿病中西医结合诊治研究进展[J]. *中国药物与临床杂志*,2011,11:940-942.
- [33] 李蕴钊, 凌伟, 陈凤新, 等. 慢性丙型肝炎患者脂类代谢与丙型肝炎病毒复制以及肝脏病理的关系[J]. *世界华人消化杂志*,2010,18:1820-1823.
- [34] Ali S, Abera S, Mihret A, et al. Association of hepatitis C virus infection with type II diabetes in Ethiopia: a hospital-based case-control study[J]. *Interdiscip Perspect Infect Dis*,2012,2012:354656.
- [35] 李勇杰, 苏宏业, 李圣琦. 2型糖尿病患者非酒精性脂肪肝检出率及临床特点[J]. *广西医学杂志*,2012,34:86-88.
- [36] 张喜婷, 胡玲, 王宁, 等. 2型糖尿病并发非酒精性脂肪肝的危险因素及其与糖尿病大血管病变的相关性研究[J]. *中国全科医学*,2012,15:1332-1334.
- [37] Meloni A, Willcox N, Meager A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2012,97:1114-1124.
- [38] Messeri S, Messerini L, Vizzutti F, et al. Glycogenic hepatopathy associated with type 1 diabetes mellitus as a cause of recurrent liver damage[J]. *Ann Hepatol*,2012,11:554-558.
- [39] 轩杰, 唐江燕, 王淑琴, 等. 抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病70例疗效观察[J]. *华北煤炭医学院学报*,2011,13:48-49.
- [40] 王昕红, 张光文, 禹萌. 乙型肝炎后肝硬化伴发糖代谢异常97例[J]. *世界华人消化杂志*,2010,18:303-305.
- [41] Wang HJ, Zakhari S, Jung MK. Alcohol, inflammation, and gut-liver-brain interactions in tissue damage and disease development[J]. *World J Gastroenterol*,2010,16:1304-1313.
- [42] 池肇春. 实用肝脏病杂志[M]. 北京: 中国医药科技出版社,1999,4:740-743.
- [43] Kruszynska YT, Home PD, McIntyre N. Relationship between insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in cirrhosis[J]. *Hepatology*,1991,14:103-111.
- [44] 顾而立, 姚光弼. 中国人原发性胆汁性肝硬化的临床特点: 52年文献的系统分析[J]. *中华肝脏病杂志*,2009,17:861-866.
- [45] 任慧琼, 彭国林, 邹晓平, 等. 78例原发性胆汁性肝硬化的临床分析[J]. *肝脏*,2006,11:33-35.
- [46] Maillard E. Epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Radiother*,2011,15:3-6.
- [47] Jayaprasad N, Anees T, Bijin T, et al. Severe hypoglycemia due to poorly differentiated hepatocellular carcinoma[J]. *J Assoc Physicians India*,2006,54:413-415.
- [48] Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008[J]. *J Hepatol*,2008,48:S20-S37.
- [49] McFadzean AJ, Yeung RT. Further observations on hypoglycaemia in hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Med*,1969,47:229-235.
- [50] 谭华炳, 孙希杰, 李金科, 等. 肝康II号联合参芪降糖颗粒治疗肝硬化并肝源性糖尿病[J]. *中华全科医学*,2011,9:1513-1515.
- [51] Yener S, Akarsu M, Demir T, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Endocrinol Invest*,2007,30:810-819.
- [52] 杨立新. 肝源性糖尿病糖代谢异常的临床分析[J]. *四川医学*,2008,29:292-293.
- [53] Lau WY. Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J R Coll Surg Edinb*,2002,47:389-399.
- [54] Kaneda K, Uenishi T, Takemura S, et al. The influence of postoperative glycemic control on recurrence after curative resection in diabetics with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Surg Oncol*,2012,105:606-611.
- [55] Ting CT, Chen RC, Chen CC, et al. Diabetes worsens the surgical outcomes in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Tohoku J Exp Med*,2012,227:73-81.
- [56] Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, et al. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults[J]. *Int J Cancer*,2012,131:193-200.
- [57] Li Q, Li WW, Yang X, et al. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B[J]. *Int J Cancer*,2012,131:1197-1202.
- [58] Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Int J Cancer*,2012,130:1639-1648.
- [59] Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP, et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation[J]. *Hepatology*,2000,31:694-703.
- [60] 齐海智, 贺志军, 司中州, 等. 肝、胰I期联合移植治疗合并糖尿病的良性终末期肝病一例[J]. *中华器官移植杂志*,2008,29:408-410.
- [61] Pai M, Zacharoulis D, Milicevic MN, et al. Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34⁺ cells into patients with alcoholic liver cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*,2008,103:1952-1958.
- [62] Levicar N, Pai M, Habib NA, et al. Long-term clinical results of autologous infusion of mobilized adult bone marrow derived CD34⁺ cells in patients with chronic liver disease[J]. *Cell Prolif*,2008,41:115-125.
- [63] Khan AA, Parveen N, Mahaboob VS, et al. Safety and efficacy of autologous bone marrow stem cell transplantation through hepatic artery for the treatment of chronic liver failure: a preliminary study[J]. *Transplant Proc*,2008,40:1140-1144.
- [64] 游硕, 张清, 周智广. 糖尿病基因治疗的研究新进展[J]. *国际病理科学与临床杂志*,2011,31:69-72.
- [65] Chang C, Wang X, Niu D, et al. Mesenchymal stem cells adopt beta-cell fate upon diabetic pancreatic microenvironment[J]. *Pancreas*,2009,38:275-281.
- [66] Hori Y. Insulin-producing cells derived from stem/progenitor cells: therapeutic implications for diabetes mellitus[J]. *Med Mol Morphol*,2009,42:195-200.
- [67] 沈山梅, 李莉蓉, 周世海, 等. 自体造血干细胞移植治疗1型糖尿病——附一例报告[J]. *中国糖尿病杂志*,2008,16:554-556.