

肝源性糖尿病诊疗进展

乔兵^{1,2}, 周永^{1,3}, 史昌河^{1,4}, 苟卫^{1,2} (1.青岛市传染病医院 青岛市肝病研究所, 山东 青岛 266033; 2.青岛市传染病医院 肝病6区, 山东 青岛 266033; 3.青岛市传染病医院 医务科, 山东 青岛 266033; 4.青岛市传染病医院 肝病5区, 山东 青岛, 266033)

摘要: 肝源性糖尿病(HD)作为一种继发于肝细胞损伤及肝纤维化基础上的综合征, 表现为显著升高的血糖、生长激素、胰岛素样生长因子、游离脂肪酸及细胞因子等。近年来, 由于HD发病率的上升, 越来越多的研究表明其发病机制与胰岛素抵抗和肝炎病毒对胰腺细胞的破坏等密切相关, 本文将综述肝源性糖尿病的最新发病机制和诊疗进展。

关键词: 糖尿病, 肝源性; 胰岛素抵抗; 肝硬化; 治疗

Mechanisms and treatment progress of hepatogenous diabetes

QIAO Bing^{1,2}, ZHOU Yong^{1,3}, SHI Chang-he^{1,4}, GOU Wei^{1,2} (1.Qingdao Liver Diseases Institute, Qingdao Hospital of Infectious Diseases, Qingdao 266033, Shandong Province, China; 2.Department of No.6 Liver Diseases, Qingdao Hospital of Infectious Diseases, Qingdao 266033, Shandong Province, China; 3.Department of Medical, Qingdao Hospital of Infectious Diseases, Qingdao 266033, Shandong Province, China; 4.Department of No.5 Liver Diseases, Qingdao Hospital of Infectious Diseases, Qingdao 266033, Shandong Province, China)

Abstract: Hepatogenous diabetes is regared as the secondary diabetes due to the damage of liver cells and liver fibrosis, it is characterized by the syndrome of high blood sugar, growth hormone, insulin-like growth factor, free fatty acid and cytokines. As the rising incidence of hepatogenous diabetes in recent years, more and more studies have begun to reveal its close relationship with the pathogenesis of insulin resistance and destruction of pancreatic cells due to the hepatitis. This article will review the latest incidence of the mechanisms and treatment progress of hepatogenous diabetes.

Key words: Diabetes, hepatogenous; Insulin resistance; Liver cirrhosis; Therapy

肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes, HD)作为一种继发于肝细胞损伤及肝纤维化基础上的综合征, 表现为显著升高的血糖、生长激素、胰岛素样生长因子、游离脂肪酸及细胞因子等^[1], 于1906年被Naunyn等学者提出^[2], 1947年由Megyesi等命名^[3]。据统计, 慢性肝病患者中50%~80%存在糖耐量减低, 其中57%的肝硬化患者有进展性的胰岛素抵抗, 最终发展为糖尿病(diabetes mellitus, DM)者占10%~20%。有研究表明, 慢性肝病组糖尿病的发病率为17.5%, 而正常对照组的发病率仅为5.3%^[4]。虽然肝源性糖尿病是单独作为一种特发疾病还是作为一种特殊类型的2型糖尿病在学术界仍有争议, 但近年来由于其发病率的上升, 越来越多的研究开始揭示其发病机制, 本文将综述肝源性糖尿病的诊疗进展。

1 发病机制

1.1 胰岛素抵抗与HD发病 国内外多数学者认同胰岛素抵抗可能是肝源性糖尿病发病的重要原因^[5]。在机体正常代谢状态下, 血液中50%~80%的胰岛素(insulin, INS)在肝脏中被灭活, 当病理因素作用于肝脏导致肝细胞损伤时, 实质细胞数目减少或肝功能受损导致正常应被肝脏灭活的胰岛素未被灭活, 血清中胰岛素含量相应升高; 二是当存在门脉高压时, 血液中部分胰岛素由于血液分流并未经过肝脏灭活而直接进入血液循环中也同样使血清中胰岛素含量升高。但与之相反的是周围肌肉和脂肪等组织细胞胰岛素受体减少, 亲和力下降, 胰岛素利用率降低, 从而导致胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)^[6]。Kim等^[7]研究显示肝源性糖尿病患者餐后2小时血糖(2-hour postprandial blood glucose, PP2h)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)及IR指数均显著高于其他2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者。

C肽是胰岛β细胞的分泌产物, 与胰岛素有共同的前

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2016.03.005

基金项目: 青岛市医药科研指导计划(2014-WJZD144); 山东省青岛市医疗卫生优秀人才项目(青卫科教函字【2015】20号)

通讯作者: 苟卫 Email: gouwei_qd@126.com

体—胰岛素原,与胰岛素等摩尔分泌,血清C肽浓度可以反映胰岛素及胰岛β细胞的功能。T2DM患者血清中C肽和胰岛素的变化多数情况下是同步的,但HD患者C肽和胰岛素的变化经常分离,即胰岛素分泌多,但C肽分泌正常或轻度升高。王晶桐等^[8]研究发现,同T2DM患者相比,HD患者的C肽分泌曲线正常,高峰出现在口服葡萄糖后2个小时,而T2DM患者C肽分泌曲线趋向低平,高峰也后移至口服葡萄糖后3个小时,因此可以通过口服糖耐量试验对HD及T2DM进行初步鉴定,但同时需要结合其他检查。

1.2 肝炎病毒参与HD的发病 研究发现,肝炎病毒除了侵犯肝细胞诱发免疫反应外,也同时侵害胰岛细胞,这可能也是IR诱发HD的重要原因之一^[9,10]。Zein等^[11]发现64例丙型肝炎患者中有16例(25%)患者在肝移植前被诊断患有糖尿病,与之相对比的是53例酒精性肝病中仅有10例(19%)被诊断患有糖尿病,78例胆汁淤积性肝病中仅有1例(1.3%)糖尿病患者,胆汁淤积性肝硬化患者中糖尿病的发病率也未增加。Allison等^[12]研究发现,丙型肝炎病毒与糖尿病的发生密切相关,其他如性别、治疗方法及肝硬化程度等与糖尿病的发生无显著相关性。一项对1084例44~65岁无糖尿病的成年人的前瞻性研究发现,持续的丙型肝炎病毒感染可增加糖尿病的发病率^[13];另外一项意大利的基于人群水平的循证医学研究表明,糖尿病发病率与ALT升高的丙型肝炎密切相关^[14]。最近的研究显示,HCV基因1型、3型和4型与胰岛素抵抗密切相关^[4,15,16],Kawaguchi等^[17]发现HCV 1型能够上调细胞因子信号抑制物(suppressor of cytokine signaling, SOCS)3的抑制子,导致胰岛素受体基质(insulin receptor substrate, IRS)泛素化,诱发IR;HCV 3型能够上调SOCS7的抑制子,导致IRS泛素化。相反,当HCV被清除时,IR、胰岛β细胞的功能和肝细胞上IRS的表达均得到改善。与相关研究及文献主要集中在HCV与糖尿病发病密切相关不同,HBV与糖尿病发病的相关性尚不明确,一项最新的Meta分析显示,无症状乙型肝炎患者($OR = 1.99$, 95%CI: 1.08~3.65)与非乙型肝炎正常人群($OR = 1.74$, 95%CI: 1.43~2.13)相比,糖尿病的发病率上无显著相关性,但HBV相关肝硬化是糖尿病的危险因子^[18],因此需要更多的研究揭示HBV与糖尿病发病机制的相关性。

1.3 NAFLD与HD的发病 虽然一般认为非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)是代谢综合征如IR、肥胖和高脂血症等的并发症,但有些研究也表明,NAFLD可能是糖尿病发生的独立危险因素,IR是糖尿病与NAFLD发生发展的共享病理因素之一^[19]。一项回顾性研究^[20]显示,与对照组(788例)相比,NAFLD患者(358例)代谢综合征的发病率更高。NAFLD的“二次打击”学说认为,第一次打击是肝实质细胞中脂肪的过度聚集伴随着细胞内甘油三酯(triglyceride, TG)的合成与转运紊乱,这一步与IR和代谢综合征密切相关,随后在第一次打击的基础上,发生氧化应

激反应,诱导肝实质细胞内的炎症反应^[21],其中肝脏来源的炎症细胞分泌的细胞因子,如肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)^[22]、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)以及细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)^[23-25]等都与糖尿病的发生密切相关。另外与NAFLD相关的重要因素之一——肠道菌群失调也是形成HD的重要原因。研究显示敲除小鼠TLR基因并给予高脂饮食后,将其肠道菌群移植给无菌小鼠,结果导致了小鼠NAFLD与高胰岛素血症的发生^[26],说明肠道菌群失调在NAFLD和糖尿病的发病过程中起具有重要的作用^[27],为开发基于调整肠道菌群的药物提供了思路。

1.4 肝硬化与HD的发病 肝硬化时胰岛细胞功能受损,胰岛素分泌异常,是糖尿病发生的重要原因^[28],肝硬化时胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF-1)和生长激素(growth hormone, GH)代谢紊乱,也参与了HD的发病。IGF-1与受体结合后具有胰岛素样效应,能够抑制GH和INS的分泌,减少胰高血糖素(glucagon, GCG),增强胰岛素及胰岛素受体的生物活性^[29];GH能够提高IGF-1基因的表达、提高IGF-1的合成和释放,肝硬化时IGF-1水平降低,空腹GH水平增加,与肝硬化的Child-Pugh分级呈正相关^[30],同时高GH血症加重外周组织的胰岛素抵抗,导致糖耐量异常及HD^[31]。

除上述原因外,幽门螺杆菌感染、内毒素、营养不良、低钾、低锌以及长期大量应用利尿剂也与HD的发生有关。

2 诊断标准

肝源性糖尿病的诊断尚无统一标准,有学者总结归纳肝源性糖尿病的诊断要点^[32]如下:①发生糖尿病之前有明确的肝病史,有时与肝病同时发生;②无糖尿病家族史和既往史,糖尿病症状轻或无;③有明确肝功能损害的临床表现、血生物化学检查和影像学证据;④符合美国糖尿病协会对糖尿病的诊断标准^[33]:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,餐后2小时血糖 ≥ 11.1 mmol/L。若口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)示餐前血糖正常或轻度升高,餐后血糖 ≥ 11.1 mmol/L,可确诊糖尿病;若 7.8 mmol/L \leq 餐后血糖 ≤ 11.1 mmol/L,则诊断为糖耐量减低。对不能进行OGTT的患者应经常测定空腹及餐后2小时血糖,以便早期诊断糖尿病;⑤胰岛素释放试验显示空腹血浆胰岛素水平偏高,餐后胰岛素反应不良或反应延迟;血清C肽释放试验一般正常或下降,C肽与胰岛素的比值显著降低;⑥血糖和糖耐量的好转或恶化与肝功能的改变相关;⑦排除垂体、肾上腺和甲状腺等疾病引起的继发性糖尿病及原发的1型、2型糖尿病。

3 治疗进展

治疗HD应同步治疗肝病和糖尿病,不仅要积极治疗原发病,同时还应该控制血糖。HD治疗的目的在于加强教育,改善肝细胞功能,恢复并维持血糖水平,纠正代谢紊乱,防治并发症的发生,降低病死率。降糖参考标准:

餐前血糖控制在6.0~9.0 mmol/L, 餐后2小时血糖控制在9.0~12.0 mmol/L, 糖化血红蛋白控制在7.0%~9.0%^[34]。

3.1 一般治疗 饮食讲究个体化, 控制总能量摄入, 调整饮食结构, 碳水化合物、纤维素、脂肪及蛋白质摄入应平衡。

3.2 积极治疗原发病 积极进行保肝、抗病毒(病毒性肝炎)和抗肝硬化等治疗对于慢性肝病的患者而言不但有助于其肝病的恢复, 更有助于血糖的控制。研究显示, 经过积极的抗病毒治疗, 乙型肝炎肝硬化患者ALT、AST、ALB及血糖指标(空腹毛细血管血糖检测和餐后两小时血糖)均显著优于对照组^[35-38]。

3.3 药物治疗进展

3.3.1 二甲双胍 二甲双胍是治疗T2DM的一线用药, 在其治疗中有着极高的地位, 但因其存在导致乳酸酸中毒的不良反应, 通常HD治疗中将其作为禁忌用药。但最近的一些研究表明, 二甲双胍对于丙型肝炎的抗病毒治疗及肝纤维化治疗均有积极的作用。Romero-Gómez等^[39]研究发现, 使用干扰素联合利巴韦林治疗基因1型的丙型肝炎时, 二甲双胍是安全的并且能够增加胰岛素的敏感性; 还有研究显示, 对于2型糖尿病及慢性肝病患者, 二甲双胍能够降低肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发病率^[40,41]; Chen等^[42]的一项人群队列研究也显示对于乙型肝炎患者, 二甲双胍和他汀类药物能够降低HCC及其他肿瘤的发病率; Xun等^[43]研究发现, 通过与干扰素及拉米夫定的联合治疗, 二甲双胍可降低HBsAg的表达。以上研究都证明了二甲双胍作为T2DM的一线用药并不能仅因为乳酸酸中毒的不良反应而被简单禁用, 应在试验研究的基础上进一步探讨其使用范围及适应证, 以期更好地为临床服务。

3.3.2 比格列酮 比格列酮是一种胰岛素增敏剂, 隶属于噻唑烷二酮类, 能够减轻IR, 但对于抗病毒治疗的增益作用尚有争议。有研究显示, 在HCV的治疗中比格列酮有助于减轻IR, 但对于干扰素联合利巴韦林抗病毒治疗则无有效意义^[44]; 但有研究显示, 比格列酮有助于干扰素联合利巴韦林对基因4型HCV的抗病毒治疗^[45], 并且能够降低基因4型HCV的RNA水平^[46]。Shim等^[47]研究显示, 比格列酮和15-脱氧前列腺素J(15-deoxyprostaglandin J, 15d-PGJ)能够降低细胞内和细胞外PPAR- γ 的表达, 从而抑制HBV相关HCC的发生。将来需要更多的研究来证实比格列酮在HCV和HBV抗病毒治疗及相关肿瘤发生中的机制以及不良反应。

3.3.3 阿卡波糖 阿卡波糖能够竞争性抑制葡萄糖苷水解酶, 抑制多糖及蔗糖分解成葡萄糖, 使糖的吸收相应减少, 从而减少餐后高血糖, 但糖类在小肠内消化过程减缓, 吸收时间相应延长, 肠道细菌有更长的时间进行氧化酵解及产气, 但会引起腹胀、腹痛等不良反应。研究证实, 在慢性肝病的早期使用阿卡波糖降血糖是安全有效的^[48], 但由于其具有升高血氨而诱发肝性脑病的可能性, 对于晚期肝硬化

失代偿患者不建议使用^[49]。

3.3.4 DPP-4抑制剂和GLP-1增敏剂 作为最新一类的抗糖尿病药物, 二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂和胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide-1, GLP-1)增敏剂是最近内分泌学科研究的热点。DPP-4是丝氨酸蛋白酶, 广泛存在于血浆及组织中, 在体内主要促使GLP-1和肠抑胃肽(gastric inhibitory polypeptide, GIP)降解失活的关键酶, 而GLP-1和GIP能够促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 因此DPP-4抑制剂能够延长血浆GLP-1和GIP的活性^[50], 减少胰高血糖素的分泌, 从而控制血糖水平, 并且具有安全阈值高、不易发生低血糖风险、抑制食欲及减轻体重等优点^[51], 有鉴于此, DPP-4抑制剂和GLP-1增敏剂在不远的将来必将成为治疗2型糖尿病的一线用药。现阶段对于DPP-4和GLP-1的变化在肝源性糖尿病胰岛素抵抗中的作用机制尚无详细研究, 但仍有一些研究可给予临床工作者一些提示, 有研究^[52]显示, DPP-4在HCV感染者的血清、回肠和肝脏中显著升高, GLP-1显著降低, 这表明DPP-4和GLP-1可能参与了HCV相关胰岛素抵抗, 由于DPP-4抑制剂主要在肾脏代谢, 并不影响肝功能, 其还能够增加肝糖原的摄取^[53], 此类研究近几年相对较少, DPP-4抑制剂和GLP-1增敏剂对于HD的治疗及预后需要更多的研究来证实。

3.3.5 胰岛素 肝源性糖尿病患者在医生的指导下使用胰岛素的治疗时机应提前, 尽早注射胰岛素可起到双重保护作用: 一是能够有效地降低血糖, 改善胰岛素抵抗; 二是有利于肝细胞的修复和肝功能的恢复, 改善患者的预后^[54], 甚至有部分患者当高糖毒性解除后, 可长期维持血糖稳定, 不再需要注射胰岛素。有研究显示, 使用短效胰岛素门冬胰岛素(诺和锐)能够有效降低肝源性糖尿病患者的高血糖^[55], 具有吸收快、峰值高、使用灵活及低血糖发生率低的特点, 并且灵活联合阿卡波糖^[56]或比格列酮^[57]均能够较好地控制血糖水平。

3.3.6 其他治疗 器官移植(包括胰腺、胰岛细胞、肝脏及肝胰联合移植)可完全治愈HD, 但因缺乏供体及随后的免疫排斥反应等使相关的临床研究受到限制。干细胞移植也有一定的作用, 将来可能得到进一步的证实。对基因治疗糖尿病及其并发症的研究也已经开展^[58], 将来可能成为治疗糖尿病的重要方法。

参考文献

- [1] 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(3): 280-288.
- [2] 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(3): 694-703.
- [3] Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease[J]. Lancet, 1967, 2(7525): 1051-1056.

- [4] Kuriyama S, Miwa Y, Fukushima H, et al. Prevalence of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic viral liver disease[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2007, 40(2): 116-122.
- [5] García-Compeán D, Jaquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem[J]. *Ann Hepatol*, 2009, 8(1): 13-20.
- [6] Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, et al. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 1994, 19(3): 616-627.
- [7] 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(4): 524-529.
- [8] 王晶桐, 张雪松, 刘玉兰, 等. 肝硬化患者糖代谢异常的临床研究[J]. *医师进修杂志*, 2001, 24(11): 23-25.
- [9] Fallahi P, Ferrari SM, Colaci M, et al. Hepatitis C virus infection and type 2 diabetes[J]. *Clin Ter*, 2013, 164(5): e393-e404.
- [10] 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(2): 279-283.
- [11] Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease[J]. *J Hepatol*, 2000, 32(2): 209-217.
- [12] Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, et al. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population[J]. *J Hepatol*, 1994, 21(6): 1135-1139.
- [13] Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, et al. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes[J]. *Hepatology*, 2003, 38(1): 50-56.
- [14] Montenegro L, De Michina A, Misciagna G, et al. Virus C hepatitis and type 2 diabetes: a cohort study in southern Italy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(7): 1108-1111.
- [15] Cua IH, Hui JM, Kench JG, et al. Genotype-specific interactions of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2008, 48(3): 723-731.
- [16] Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(2): 416-423.
- [17] 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(5): 1499-1508.
- [18] ZHANG J, SHEN Y, CAI H, et al. Hepatitis B virus infection status and risk of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis[J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(11): 1100-1109.
- [19] Loria P, Lönardo A, Anania F. Liver and diabetes. A vicious circle[J]. *Hepatol Res*, 2013, 43(1): 51-64.
- [20] Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(7): 3023-3028.
- [21] CHEN ZW, CHEN LY, DAI HL, et al. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2008, 9(8): 616-622.
- [22] Crespo J, Cayón A, Fernández-Gil P, et al. Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients[J]. *Hepatology*, 2001, 34(6): 1158-1163.
- [23] Janssen AW, Kersten S. The role of the gut microbiota in metabolic health[J]. *FASEB J*, 2015, 29(8): 3111-3123.
- [24] Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon PP, et al. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s[J]. *J Exp Med*, 1998, 187(1): 129-134.
- [25] Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1470-1481.
- [26] Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5[J]. *Science*, 2010, 328(5975): 228-231.
- [27] Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9(6): 737-743.
- [28] Grancini V, Trombetta M, Lunati ME, et al. Contribution of beta-cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes: Role of severity of liver disease[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(6): 1484-1490.
- [29] Brevetti G, Colao A, Schiano V, et al. IGF system and peripheral arterial disease: relationship with disease severity and inflammatory status of the affected limb[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(6): 894-900.
- [30] Colakoglu O, Tasikiran B, Colakoglu G, et al. Serum insulin like growth factor-1 (IGF-1) and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) levels in liver cirrhosis[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2007, 18(4): 245-249.
- [31] 宋向凤, 张文, 石太新, 等. 人生长激素基因在小鼠体内的表达及其对血清中细胞因子浓度的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2004, 20(3): 290-292.
- [32] 姜丽萍, 赵金满. 肝源性糖尿病的诊断与治疗[J]. *世界华人消化杂志*, 2007, 15(6): 617-621.
- [33] 钱荣立. 美国糖尿病学会2007版糖尿病诊疗标准[J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15(2): 129-130.
- [34] 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(10): 810-819.
- [35] 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(1): 48-49.
- [36] 郭珍利. 抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病的临床疗效观察[J]. *中国当代医药*, 2012, 19(3): 28-30.
- [37] 许海燕. 抗病毒治疗乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病的临床疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(21): 494-495.
- [38] 王红英. 抗病毒治疗90例乙型肝炎肝硬化伴肝源性糖尿病效果分析[J]. *心血管病防治知识(学术版)*, 2014, (5): 131-132.
- [39] Romero-Gómez M, Diago M, Andrade RJ, et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naive genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin[J]. *Hepatology*, 2009, 50(6): 1702-1708.
- [40] Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, et al. Association of exogenous insulin or sulphonylurea treatment with an increased incidence of hepatoma in patients with hepatitis C virus infection[J]. *Liver*

- Int,2010,30(3):479-486.
- [41] Donadon V, Balbi M, Mas MD, et al. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease[J]. Liver Int,2010,30(5):750-758.
- [42] CHEN CI, KUAN CF, FANG YA, et al. Cancer risk in HBV patients with statin and metformin use: a population-based cohort study[J]. Medicine(Baltimore),2015,94(6):e462.
- [43] XUN YH, ZHANG YJ, PAN QC, et al. Metformin inhibits hepatitis B virus protein production and replication in human hepatoma cells[J]. J Viral Hepat,2014,21(8):597-603.
- [44] Overbeck K, Genné D, Golay A, et al. Pioglitazone in chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon-alpha and ribavirin[J]. J Hepatol,2008,49(2):295-298.
- [45] Khattab M, Emad M, Abdelaleem A, et al. Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance[J]. Liver Int,2010,30(3):447-454.
- [46] Chojkier M, Elkhayat H, Sabry D, et al. Pioglitazone decreases hepatitis C viral load in overweight, treatment naive, genotype 4 infected-patients: a pilot study[J]. PloS One,2012,7(3):e31516.
- [47] Shim J, Kim BH, Kim YI, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands, pioglitazone and 15-deoxy-Delta(12,14)-prostaglandin J(2), have antineoplastic effects against hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma cells[J]. Int J Oncol,2010,36(1):223-231.
- [48] Gentile S, Turco S, Guarino G, et al. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis[J]. Diabetes Obes Metab,2001,3(1):33-40.
- [49] Kihara Y, Ogami Y, Tabaru A, et al. Safe and effective treatment of diabetes mellitus associated with chronic liver diseases with an alpha-glucosidase inhibitor, acarbose[J]. J Gastroenterol,1997,32(6):777-782.
- [50] Morita A, Mukai E, Hiratsuka A, et al. Distinct effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and glucagon-like peptide-1 receptor agonist on islet morphology and function[J]. Endocrine,2016,51(3):429-439.
- [51] Pappachan JM, Raveendran AV, Sriraman R. Incretin manipulation in diabetes management[J]. World J Diabetes,2015,6(6):774-781.
- [52] De Block CE, Van Gaal LF. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes[J]. Lancet,2009,374(9683):4-6.
- [53] Perreault L, Man CD, Hunerdosse DM, et al. Incretin action maintains insulin secretion, but not hepatic insulin action, in people with impaired fasting glucose[J]. Diabetes Res Clin Pract,2010,90(1):87-94.
- [54] 张忆敬, 卢颖, 李聪龙. 重组人胰岛素治疗对肝硬化并发肝源性糖尿病的双重效应[J]. 中国实用医药,2014,9(3):155-156.
- [55] 卢海波, 周世良, 李航, 等. 门冬胰岛素治疗肝源性糖尿病43例[J]. 中国药业,2010,19(1):44.
- [56] 王爱东. 门冬胰岛素联合阿卡波糖治疗肝源性糖尿病30例分析[J]. 中国误诊学杂志,2009,9(30):7484.
- [57] 谭国据, 陈俏容, 林秋果, 等. 门冬胰岛素联合吡格列酮治疗肝源性糖尿病的临床观察[J]. 海南医学院学报,2011,17(8):1057-1059.
- [58] 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(1):69-72.

收稿日期: 2015-12-15

乔兵, 周永, 史昌河, 等. 肝源性糖尿病诊疗进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(3):21-25.