

## 慢性丙肝患者高胰岛素血症和胰岛素抵抗的临床分析

## 临床研究

周莉 王怡 卢诚震 高敏 郭洁 韩旭(天津市传染病医院肝病一科 天津 300192)

**【摘要】** 目的 探讨慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染相关肝病患者血清胰岛素水平及胰岛素抵抗在肝病发展中的作用。方法 选择慢性 HCV 感染后肝炎、肝硬化、肝癌患者 50 例作为 HCV 感染组,依其病情发展再分为 3 个亚组,即丙型肝炎组、丙肝肝硬化组以及丙肝肝癌组。同期健康体检者 20 例作为对照组,检测两组空腹血糖及胰岛素水平,以稳态模型胰岛素抵抗指数评估胰岛素抵抗,比较两组空腹血糖及胰岛素水平差异。结果 丙型肝炎组与对照组相比空腹血糖水平无差异,但空腹胰岛素水平及胰岛素抵抗(IR)值升高( $P < 0.05$ );丙肝肝硬化组、丙肝肝癌组患者较丙型肝炎组患者具有更高的空腹血糖、血清胰岛素水平及胰岛素抵抗情况。并且两组的空腹血糖、空腹胰岛素水平及 IR 值均较对照组升高( $P < 0.05$ );但丙肝肝硬化组与丙肝肝癌组相比空腹血糖、空腹胰岛素水平及 IR 值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 慢性丙肝患者随着肝病程度的加重,高胰岛素血症及胰岛素抵抗更加明显,改善胰岛素抵抗有利于减缓病变进展。

**【关键词】** 丙肝病毒 慢性感染 高胰岛素血症 胰岛素抵抗

据世界卫生组织统计,全球约有丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者 1.7 亿人。研究显示慢性 HCV 感染易合并糖尿病,慢性丙型肝炎以及丙肝后肝硬化患者合并糖尿病的机会要远高于慢性乙型肝炎以及乙肝后肝硬化患者,慢性 HCV 感染患者合并糖尿病的概率在 21% ~ 50% 左右<sup>[1-2]</sup>。而胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)可能是其发病机制的中心环节。本研究通过观察不同 HCV 感染肝病患者的血清胰岛素水平及胰岛素抵抗情况,探讨血清胰岛素水平及胰岛素抵抗在 HCV 相关肝病发展中的作用。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 8 月至 2011 年 2 月在我科住院治疗的 HCV 感染患者 50 例为 HCV 感染组,其

中男性 18 例,女性 32 例;年龄 31 ~ 67 岁;将 50 例 HCV 感染组按照其病情发展再分为 3 个亚组,其中丙型肝炎组 20 例,丙肝肝硬化组 20 例,丙肝肝癌组 10 例。全部患者经检测外周血抗-HCV 及 HCV 核糖核酸(HCV RNA)均阳性,符合 2004 年《丙型肝炎防治指南》的肝炎诊断标准,肝硬化及肝癌经腹部彩超及 CT 诊断。排除标准:除 HCV 外其它嗜肝病毒感染、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、肾功能损害、甲状腺功能异常、糖尿病家族史及降糖药物使用者。选择同期健康查体者 20 例作对照组,其中男性 7 例,女性 13 例;年龄 30 ~ 61 岁。HCV 感染组与对照组性别构成比、年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.2 方法 所有受试者均于禁食 12 h 后次日清晨抽

较难发现肺部占位性病变,惟有尽可能抽净胸腔积液后行胸部 CT 检查才能发现肺部占位性病变。胸腔积液中 CEA 升高是诊断恶性胸腔积液的重要线索<sup>[3]</sup>,而胸腔积液中找到恶性细胞或胸膜活检发现肿瘤组织才能最后诊断为恶性胸腔积液<sup>[4]</sup>。

肺癌并恶性胸腔积液的治疗方法有限,胸腔闭式引流+胸腔局部化疗+胸膜粘连固定治疗可较好地控制胸腔积液<sup>[5]</sup>,但仅能改善症状、提高患者的生活质量,并不能有效地延长患者的生存期。

综上所述,以恶性胸腔积液为首表现肺癌的临床特点主要为:主动吸烟者少,被动吸烟者相对较多,部分患者没有明确吸烟史;以胸腔受压症状为主,无明显感染中毒症状;主要表现为周围型,能获得病理诊断的基本为腺癌;中等量至大量胸腔积液,胸腔积液 CEA 升高是主要的诊断线索,大部分患者胸腔积液中可找到恶性细胞,但不能进行病理分型;确诊后,胸腔闭式引流+局部化疗可有效控制胸腔积液,但生存时间有限。

临床上要高度重视无发热症状、中等量以上胸腔积液且胸液中 CEA 升高的患者,及时对胸液进行脱落细胞学检查。对高度怀疑为恶性胸腔积液者,应反复多次进行脱落细胞学检查,必要时应行胸膜活检以帮助确诊。

## 参考文献

- [1] 胡海晶,叶欧江,张军. 治疗癌性胸腔积液 120 例临床体会[J]. 中国社区医师(医学专业), 2009, 10(23): 41.
- [2] 邹小农. 中国肺癌流行病学[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2007, 14(12): 881-883.
- [3] 刘妹梅. VEGF、sFas、CEA 联合检测在恶性胸腔积液诊断中的价值[D]. 山东大学, 2009.
- [4] 黄斌,卢东生,陈侯腾,等. 恶性胸腔积液 352 例临床分析[J]. 河北医学, 2006, 12(4): 338-340.
- [5] 乔惠萍,金发光,任宝中,等. 恶性胸腔积液 224 例临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(1): 15-16.

(收稿日期: 2011-07-28)

取静脉血测试空腹血糖及空腹胰岛素水平。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法,胰岛素测定采用电化学发光法,试剂盒购自罗氏公司,仪器为 ELECSYS2010,胰岛素抵抗评估采用稳态模型-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)衡量,按IR指数=空腹血糖×空腹胰岛素/22.5公式计算。分别比较不同分组肝病患者及对照组的空腹血糖、空腹胰岛素水平及IR指数的差异情况。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 11.5 统计软件进行分析处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 HCV 感染组中各组与对照组比较 丙型肝炎组与对照组比较空腹血糖水平无明显升高,其差异无统计学意义( $t = 1.48, P = 0.147$ );但空腹胰岛素水平及IR值升高,其差异有统计学意义( $t$ 值分别为6.37、5.89,  $P$ 值均  $< 0.05$ )。丙肝肝硬化组空腹血糖、空腹胰岛素水平及IR值较对照组均升高,其差异有统计学意义( $t$ 值分别为6.09、15.87、10.74,  $P$ 值均  $< 0.05$ )。丙肝肝癌组空腹血糖、空腹胰岛素水平及IR值较对照组均升高,其差异有统计学意义( $t$ 值分别为6.55、17.22、14.89,  $P$ 值均  $< 0.05$ )。见表1。

2.2 HCV 感染组各组间比较 丙肝肝硬化组与丙型肝炎组相比空腹血糖、空腹胰岛素水平及IR值均升高,其差异有统计学意义( $t$ 值分别为4.79、4.58、5.95,  $P$ 值均  $< 0.05$ )。丙肝肝癌组与丙型肝炎组相比空腹血糖、空腹胰岛素水平及IR值均升高,其差异有统计学意义( $t$ 值分别为4.51、3.66、5.82,  $P$ 值均  $< 0.05$ )。丙肝肝硬化组与丙肝肝癌组相比空腹血糖、空腹胰岛素水平及IR值差异无统计学意义( $t$ 值分别为0.38、0.10、0.42,  $P$ 值均  $> 0.05$ )。见表1。

表1 各试验组空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR值结果

| 组别     | 例数 | 空腹血糖<br>(mmol/L) | 空腹胰岛素<br>(μIU/L) | HOMA-IR     |
|--------|----|------------------|------------------|-------------|
| 对照组    | 20 | 5.01 ± 0.59      | 6.31 ± 1.11      | 1.39 ± 0.24 |
| 丙型肝炎组  | 20 | 5.36 ± 0.90      | 10.14 ± 2.44     | 2.43 ± 0.75 |
| 丙肝肝硬化组 | 20 | 7.33 ± 1.59      | 13.11 ± 1.56     | 4.30 ± 1.19 |
| 丙肝肝癌组  | 10 | 7.11 ± 1.18      | 13.06 ± 0.75     | 4.13 ± 0.76 |

## 3 讨论

目前已知肝实质损伤及肝内分流减少可使胰岛素分泌增加、对胰岛素的摄取减少、使肌肉和脂肪组织等对胰岛素发生抵抗,从而使外周血胰岛素水平增高<sup>[3]</sup>。HCV感染后发生胰岛素抵抗的机制尚不十分明确。目前最被国内外学者认可的理论是HCV感染通过影响胰岛素的信号转导来造成胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>。胰岛素抵抗的评估有多种方法,如:正常血糖胰岛素钳夹技术、口服葡萄糖耐量试验(OGTT)血糖曲线下面积与胰岛素曲线下面积比值等,多较繁琐复杂<sup>[3]</sup>。本研究以简单易行的

HOMA-IR指数来评估胰岛素抵抗,证实慢性丙型肝炎患者较健康查体者虽空腹血糖无明显升高,但却具有较高的空腹胰岛素水平及IR值,提示慢性HCV感染后即使尚未进展至肝硬化也存在胰岛素抵抗,与Shintani等<sup>[5]</sup>的结论相符合。本研究结果显示,丙肝肝硬化、丙肝肝癌患者较丙型肝炎患者具有更高的空腹血糖、血清胰岛素水平及胰岛素抵抗情况,提示随着肝病程度的加重,高胰岛素血症及胰岛素抵抗更加明显,发生肝源性糖尿病的几率增加,也与Douglas等<sup>[6]</sup>认为胰岛素抵抗在慢性HCV感染患者意味着肝脏纤维化或肝硬化病程的加速,以及更大的发生肝细胞癌变的可能性结论相一致。本研究中丙肝肝硬化组与丙肝肝癌组相比空腹血糖、空腹胰岛素水平及IR值差异无统计学意义,考虑与肝硬化及肝癌患者均已有肝脏形态功能的明显损害,且部分肝癌患者同时存在肝硬化有关。此外,在有关胰岛素抵抗与HCV感染抗病毒治疗疗效的研究中显示,胰岛素抵抗是干扰素联合利巴韦林抗HCV治疗能否取得持续病毒学应答的决定性因素之一,尤其在HCV基因1型的亚裔患者<sup>[7]</sup>。因此测定慢性HCV感染患者空腹血糖及胰岛素水平、评估胰岛素抵抗的变化有助于判断患者预后;降低HCV感染患者的血清高胰岛素水平,改善其胰岛素抵抗状态,有利于提高抗病毒治疗应答率;早期警惕并干预胰岛素抵抗者糖尿病的发病可能减缓其肝脏病变的进展。

综上所述,慢性丙肝患者随着肝病程度的加重,高胰岛素血症及胰岛素抵抗更加明显,改善胰岛素抵抗有利于减缓病变进展。

## 参考文献

- [1] 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(3): 355-362.
- [2] 杨少奇, 陈红松, 蒋栋, 等. 慢性丙型肝炎与II型糖尿病关系的研究[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2003, 17(1): 46-49.
- [3] 李秀钧. 代谢综合征-胰岛素抵抗综合征[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2007. 76-87.
- [4] Parise ER, Oliveira AC. Insulin resistance in chronic hepatitis C [J]. Arq Gastroenterol 2007; 44(2): 178-184.
- [5] Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance [J]. Gastroenterology 2004; 126(3): 840-848.
- [6] Douglas MW, George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C [J]. World J Gastroenterol 2009; 15(35): 4356-4364.
- [7] Chu CJ, Lee SD, Hung TH, et al. Insulin resistance is a major determinant of sustained virological response in genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alpha-2b plus ribavirin [J]. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29(1): 46-54.

(收稿日期: 2011-05-12)