

· 综 述 ·

慢性丙型肝炎与糖尿病的相关性

成军 陈菊梅 张玲霞

慢性丙型肝炎(CHC)是由丙型肝炎病毒(HCV)感染引起的一种慢性感染性肝脏疾病^[1]。HCV是一种RNA病毒,与乙型肝炎病毒(HBV)这种DNA病毒的致病机制不同。目前已经积累的临床与研究资料表明,慢性HCV感染不仅引起CHC、肝硬化、肝细胞癌,而且还引起一系列的全身性的代谢疾病,我们曾经提出HCV感染引起的多代谢综合征(metabolic disturbance syndrome)的概念^[2]。近年来的研究资料表明,HCV感染可以引起2型糖尿病(NIDDM)的发生^[3]。

1 丙型肝炎病毒感染与糖尿病相关的临床流行病学研究

从临床流行病学调查资料的统计分析结果中可以看出HCV感染与糖代谢紊乱之间的密切关系。Mehta等^[4]对于美国HCV感染者发生NIDDM的情况进行了研究,在一项全国范围的调查中,年龄在20岁以上,抗-HCV、DM资料完整的9841份调查资料分析结果表明,8.4%患有NIDDM,2.1%为抗-HCV阳性。NIDDM易发生于年龄较大、非白种人、体重指数(BMI)异常和低收入阶层。40岁以上HCV感染者发生NIDDM患者的危险度提高3倍。在这一人群中发现19例1型DM患者,但都是抗-HCV阴性。研究认为,在美国40岁以上的HCV感染者发生NIDDM的危险度提高。不仅如此,在世界上其他地区的临床流行病学调查结果基本上也得出了相似的结论。Akbar等^[5]对沙特阿拉伯慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎患者NIDDM的发生率进行了调查。对于1999~2000年间一家大学医学院收治的慢性病毒性肝炎患者的地理分布、DM的诊断、治疗、BMI、DM家族史、血清谷丙转氨酶(ALT)水平、血小板减少以及肝脏活检是否存在肝硬化等进行分析。

399例患者中41%为抗-HCV阳性,59%为HBsAg阳性。抗-HCV阳性者NIDDM占21.2%,HBsAg阳性者NIDDM占14.1%。94%的抗-HCV阳性的NIDDM患者都在40岁以上,76%的HBsAg阳性的NIDDM患者在40岁以上,与非DM患者的抗-HCV阳性者比较,合并DM患者的BMI值较高,有家族性DM史明显增多,血清ALT升高的比率、血小板降低的比率、肝纤维化比率都显著升高。对于HBsAg阳性的NIDDM患者来说,家族性DM患者的比率相对稍高。因此,认为在沙特阿拉伯HCV感染者易发生DM。Okan等^[6]对于土耳其慢性肝炎患者的NIDDM发病率之间的关系进行调查,692例NIDDM和1014例健康献血员进入研究观察组。HBsAg阳性患者与健康对照组之间的NIDDM发病率之间没有显著的差别。但是,抗-HCV阳性患者组NIDDM发病率为7.5%,显著高于对照组的0.1%。在HBsAg阳性患者中,病程的长短对于NIDDM发病率没有显著影响,但是在抗-HCV阳性组,病程在12个月以上者,NIDDM的发病率显著提高,提示慢性HCV感染是NIDDM发病的独立相关因素。

2 丙型肝炎病毒感染是糖尿病发生的相关因素

慢性HCV感染者发生DM的相关因素研究表明,是否合并肝硬化、感染的HCV的基因型是否是3a、年龄在40岁以上、是否有DM家族史等,都是HCV相关性DM的相关因素。Garrido-Serrano等^[7]对于HCV感染引起的肝硬化患者的DM发病率进行了前瞻性的研究,并与HCV阴性的肝硬化患者进行比较,对于两组患者的胰岛素血症进行检测,探讨可能引起高胰岛素血症的原因。50例HCV感染肝硬化患者(组I)和50例非HCV感染肝硬化患者(组II)进行比较,组I的DM发病率为36%,显著高于组II。组I与组II比较,高胰岛素血症比率显著升高,但与年龄、体重、身高、BMI、Child-Pugh分期的指标之间没有显著差别。组I血清铁蛋白水平显著升高。因此,认为HCV感染引起的肝硬化患者更易

收稿日期:2004-02-04

作者单位:100039北京市,解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心

作者简介:成军,男,1963年8月生,山东省高青县人,医学博士,主任医师,教授。Tel: 010-66933391

引起 DM,与铁在肝脏中的沉积和胰岛素抵抗(IR)有关。Chitturi 等^[8]指出非酒精性脂肪肝(NASH)与 IR 之间有着密切的联系,如肥胖、NIDDM 和高胰岛素血症等。对于 66 例 NASH 患者的体重指数、腰臀比例、空腹血清中脂类、胰岛素、C-肽和葡萄糖水平进行测定,在 98% 的 NASH 患者中发现有 IR,87% 符合 IR 综合征(IRS)。IR 在 NASH 患者中为 75%,在 HCV 感染者中为 8.3%,有显著差别。血清高胰岛素血症的原因是胰岛素分泌水平升高,而不是肝脏摄取水平减少。Knobler 等^[9]对于无肝硬化的单纯慢性丙型肝炎患者 DM 的发病率进行调查,并对于其危险因素进行分析。研究中包括 45 例 HCV 感染者,无临床症状,影像学和组织学没有肝硬化的改变,另外选取性别、年龄、BMI、地理分布都相匹配的 90 例非肝脏疾病患者作为对照。对没有合并肝硬化的 88 例慢性乙型肝炎患者同时进行研究。结果表明,33% 的 HCV 感染者有 NIDDM,对照组只有 5.6%,在慢性乙型肝炎患者组中只有 12%,各组之间比较有显著差别。对于是否合并 DM 的 HCV 感染者进行比较,发现 DM 家族史、HCV 1b 基因型、肝脏组织病变程度等与 DM 的发病有关。认为慢性 HCV 感染可以显著增加 NIDDM 的发病率,与是否合并肝硬化无关,这是 HCV 感染的一个显著的特点。

3 丙型肝炎病毒感染抗病毒治疗与糖代谢紊乱的关系

Uto 等^[10]报道了 1 例慢性丙型肝炎患者在干扰素 α (IFN- α)治疗过程中合并胰岛素依赖性糖尿病(IDDM),同时具有各种不同的自身抗体,如抗胰岛素受体抗体(anti-insulin receptor antibody, AIRA)等。患者为 57 岁男性,HCV 感染合并甲状腺炎,接受 IFN- α 治疗。尽管甲状腺抗体阳性,通过合适的甲状腺激素,可以很好地维持甲状腺的功能,IFN- α 治疗 15 周之后,出现明显的口渴,空腹血糖为 488 mg/dl,尿中 C-肽水平显著下降。发生 IDDM 的同时,出现抗核抗体(ANA)、抗-DNA 抗体(抗-DNA)以及 AIRA,甲状腺抗体的滴度升高,但抗胰岛细胞抗体和抗-谷氨酸脱羧酶(anti-glutamic acid decarboxylase)抗体阴性。停止 IFN- α 治疗后开始胰岛素疗法,但是血糖浓度控制效果不佳。2 个月后 AIRA 阴性,但 18 个月后胰岛素抗体(IA)转为阳性,血清 HCV RNA 转阴,ALT 复常,这一病例似乎出现了 IFN- α 诱导的免疫紊乱,造成自身抗体的出现,以及 IDDM 的发生。

流行病学资料分析结果表明,HCV 感染与 DM

的发生发展有关。重组 IFN- α 治疗对于糖代谢也有一定的影响。为了评定 HCV 感染在 IFN- α 治疗后对于糖代谢的影响,Konrad 等^[11]对 13 例 HCV 感染引起的非 DM 患者在应用 IFN- α 治疗前后的胰岛素敏感性、葡萄糖效应第 I、II 时相的胰岛素分泌进行了研究。肝脏活检用于肝纤维化的评分计分。胰岛素的敏感性和第 I 时相的胰岛素分泌与肝纤维化的计分呈负相关。IFN- α 治疗 4 个月之后,胰岛素敏感性在治疗应答组显著提高,在非应答组只有小幅度的提高。空腹自由脂肪酸在治疗后下降幅度接近 50%,但第 I 时相的胰岛素分泌没有显著改变。HCV 引起的肝脏病变由于胰岛素敏感性和第 I 时相胰岛素的分泌水平的改变而加重,因此 HCV 感染者的糖代谢机制受到了不同程度的损害。Konrad 等对于慢性 HCV 感染者 IFN- α 治疗前后的胰岛素耐量的变化进行了研究。15 例血清学和肝脏组织学证实的慢性丙型肝炎患者在应用 IFN- α 治疗前后比较了 IGT 的结果,根据 WHO 的标准,13 例患者的 IGT 正常,2 例患者诊断为 DM。无论是 IGT 正常者还是 DM 患者,经过标准疗程的 IFN- α 治疗,胰岛素敏感性显著改善,改善的程度与是否合并肝硬化、治疗前的病毒载量,以及对于 IFN- α 治疗的疗效应答等没有相关性,第一时段的胰岛素分泌都显著增加,在所有 HCV 感染者的血清中自由脂肪酸浓度都显著下降。这一研究结果表明,无论是否合并 DM,标准疗程的 IFN- α 治疗都可以显著改善患者糖耐量指标。

在应用高活性抗逆转录病毒疗法(HAART)的人免疫缺陷病毒(HIV)感染引起的获得性免疫缺乏综合征(AIDS)患者中 IR 是一种常见的现象。HCV 感染可提高胰岛素抵抗和 NIDDM 的发病率。Duong 等^[12]对于 HCV-HIV 重叠感染应用 HAART 治疗的患者 IR 进行了研究。患者入组标准是 HCV 病毒血症、持续 ALT 升高并大于正常之上限的 2 倍。共有 29 例 HIV-HCV 重叠感染者,76 例 HIV 感染和 121 例 HCV 感染患者作为对照,对于其 IR 和 BMI 进行比较。HIV-HCV 和 HIV 感染患者,对于脂肪的再分布和脂类代谢进行研究。在年龄、CD4⁺ 细胞计数、HIV 病毒载量、HAART 的疗程等方面两组间没有显著差别。但 HIV-HCV 和 HCV 感染的患者 IR 出现的比率显著高于 HIV 感染组患者。脂肪营养不良的比率 HIV-HCV 组高于 HIV 组。在 HIV-HCV 组,TC 和 TG 水平显著低于 HIV 组。在多变量分析中,IR、

BMI、TG 和外周脂肪消耗是 HCV 感染的独立相关因素。这些研究结果表明 HCV 感染是改变代谢途径的重要因素之一^[13,14]。

参考文献

- 1 成军. 慢性病毒性肝炎发病的分子生物学机制研究进展. 世界华人消化杂志, 2002, 10: 125-128.
- 2 成军, 李莉, 张玲霞, 等. 丙型肝炎病毒感染与脂类代谢的相关性. 肝脏, 2002, 7: 56-58.
- 3 李克, 张玲霞, 成军. 丙型肝炎病毒与脂质系统代谢关系的研究进展. 国外医学病毒学分册, 2002, 9: 1-3.
- 4 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. Ann Intern Med, 2000, 133: 592-599.
- 5 Akbar DH, Siddique AM, Ahmed MM. Prevalence of type 2 diabetes in patients with hepatitis C and B virus infection in Jeddah, Saudi Arabia. Med Princ Pract, 2002, 11: 82-85.
- 6 Okan V, Araz M, Aktaran S, et al. Increased frequency of HCV but not HBV infection in type 2 diabetic patients in Turkey. Int J Clin Pract, 2002, 56: 175-177.
- 7 Garrido-Serrano A, Guerrero-Igea FJ, Lepe-Jimenez JA, et al. Hyperinsulinemia in cirrhotic patients infected with hepatitis C virus. Gastroenterol Hepatol, 2001, 24: 127-131.
- 8 Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. Hepatology, 2002, 35: 373-379.
- 9 Knobler H, Schimmanter R, Zifroni A, et al. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. Mayo Clin Proc, 2000, 75: 355-359.
- 10 Uto H, Matsuoka H, Murata M, et al. A case of chronic hepatitis C developing insulin-dependent diabetes mellitus associated with various autoantibodies during interferon therapy. Diabetes Res Clin Pract, 2000, 49: 101-106.
- 11 Konrad T, Zeuzem S, Vicini P, et al. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon-alpha. Eur J Clin Invest, 2000, 30: 111-121.
- 12 Duong M, Petit JM, Piroth L, et al. Association between insulin resistance and hepatitis C virus chronic infection in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients undergoing antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001, 27: 245-250.
- 13 邵清, 成军, 白雪帆. 丙型肝炎病毒与 2 型糖尿病关系的研究. 世界华人消化杂志, 2004, 12: 143-145.
- 14 李强, 成军, 梁耀东, 等. 丙型肝炎病毒感染对脂类代谢的影响. 世界华人消化杂志, 2003, 11: 1951-1954.

· 消 息 ·

《中国脑血管病杂志》2005 年征稿征订启事

《中国脑血管病杂志》是中华人民共和国卫生部主管, 中国医师协会主办, 是我国惟一的一本有关脑血管病研究、预防和治疗的专业性期刊。于 2004 年 1 月 18 日创刊发行, CN 11-5126/R, ISSN 1672-5921。邮发代号为 80-155。

诚挚欢迎从事脑血管病及相关领域的广大医务工作者踊跃投稿。主要刊登: 1. 介入治疗; 2. 短暂性脑缺血发作(TIA); 3. 脑保护; 4. 脑动静脉畸形; 5. 动脉瘤; 6. 脊髓血管畸形; 7. 支架、颅内血管成型术; 8. 脑缺血再灌注损伤、脑水肿; 9. 卒中动物模型; 10. 纤溶凝血系统异常; 11. 卒中危险因素干预与预防; 12. 卒中影像、超声影像诊断技术等最新的进展。插图请用 TIF 格式, 论著 5000 字以内, 附 400 字中、英文摘要; 论著摘要 2000 字以内。打印稿一式两份, 并附单位介绍信。为缩短稿件编审周期, 请用电子版或 E-mail 投稿。若您的文章被选中, 编辑部将在 90 天以内给予发表。

本刊为月刊, 大 16 开本, 48 页。铜版纸印刷, 每期定价为 16 元, 全年 192 元。国内外公开发售, 欢迎到当地邮局订阅。读者及图书馆亦可汇款到本刊编辑部直接订阅, 免费邮寄。地址: 北京市宣武区长椿街 45 号, 首都医科大学宣武医院介入放射诊断治疗中心(五楼)《中国脑血管病杂志》编辑部; 邮政编码: 100053; 电话: 010-83156791; E-mail: CJCVD@vip.163.com