

乙肝后肝硬化患者血清 ghrelin、瘦素与胰岛素抵抗的关系

黄惠妍, 周力*

(贵阳医学院附院 消化内科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 探讨乙肝后肝硬化患者 ghrelin、瘦素 (Leptin) 水平变化规律及其与胰岛素抵抗的关系。方法: 选择乙肝后肝硬化患者 100 例, 按肝功能 Child A、B、C 3 级分组, 正常对照组 36 例, 测定各组空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS)、ghrelin 及 Leptin 指标, 计算胰岛素抵抗指数 (IRS) 并进行对比分析。结果: 乙肝后肝硬化患者 FPG、FINS、IRS、Leptin 水平高于对照组, ghrelin 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 肝硬化患者 A 级、B 级、C 级三组之间 FINS、IRS、ghrelin、Leptin 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), FINS、IRS、leptin 水平随 Child 分级升高而升高 ($P < 0.05$), ghrelin 水平随 Child 分级的升高而降低 ($P < 0.05$)。结论: ghrelin 和 Leptin 水平的变化与乙肝后肝硬化患者的胰岛素抵抗密切相关, ghrelin 和瘦素水平的测定对肝硬化病情严重程度的评价有重要临床价值。

[关键词] 肝炎, 乙型; 肝硬化; 瘦素; 胰岛素; ghrelin

[中图分类号] R512.62; R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2012)02-0156-03

The Relationship of Insulin Resistance to Serum Ghrelin and Leptin in Patients with HBV-related Hepatocirrhosis

HUANG Huiyan, ZHOU Li

(Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship of insulin resistance to serum ghrelin and leptin in patients with HBV-related hepatocirrhosis. **Methods:** One hundred patients with HBV-related hepatocirrhosis (35 with Child-Pugh A liver function, 33 with Child-Pugh B, and 32 with Child-Pugh C) and 36 normal controls were included in the study. Fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), serum ghrelin and leptin were analyzed. Insulin resistance index (IRS) was calculated. All parameters of each group were compared. **Results:** FPG, FINS, IRS and leptin levels in patients with HBV-related hepatocirrhosis were higher and ghrelin levels were lower than those of normal controls ($P < 0.01$). Statistical differences were found in FPG, FINS, IRS, ghrelin and leptin levels among Child-Pugh A, B and C groups ($P < 0.01$). With the Child - Pugh classification rising, FINS, IRS and leptin levels increased ($P < 0.05$) and ghrelin levels decreased ($P < 0.05$). **Conclusions:** Changes of serum ghrelin and leptin are closely correlated with insulin resistance of patients with HBV-related hepatocirrhosis. Measuring Ghrelin and leptin levels may have critical clinical value for the evaluation of the severity of cirrhosis.

[Key words] hepatitis B; liver cirrhosis; leptin; insulin; ghrelin

肝脏是物质代谢的最主要场所, 在维持血糖的稳定中起关键作用, 许多激素均通过影响肝脏的糖

代谢过程发挥对血糖的调节作用, 有 70% ~ 80% 的肝硬化患者有糖耐量异常, 其中又有 10% ~

* 通讯作者 E-mail: 13908501208@163.com

30% 发展成肝源性糖尿病,原因可能与胰岛素抵抗等有关^[1]。本研究通过测定乙肝后肝硬化患者空腹血清 ghrelin、Leptin、血糖、胰岛素水平的变化,探讨 ghrelin、Leptin 与肝硬化患者胰岛素抵抗之间的关系。

1 材料与方法

1.1 材料 2009 年 5 月~2011 年 5 月住院乙肝后肝硬化患者共 100 例,男 56 例,女 44 例,年龄 40~66 岁,平均(53.3 ± 7.70)岁,所有病例均符合 2000 年 9 月西安第 10 次全国病毒性肝炎学术会议修订的诊断标准^[2],并排除其他病毒性肝炎、酒精性、血吸虫性肝硬化以及合并肾功能损害者。所有病例按 Child-Pugh 分级标准^[3]按病情由轻至重分为 A、B、C 3 级, A 级 35 例, B 级 33 例, C 级 32 例。对照组选取同期健康体检者共 36 例,男 19 例,女 17 例,年龄 41~69 岁,平均(54.3 ± 6.68)岁。两组受检者均空腹由专人测量身高和体重,计算体重指数(body mass index, BMI = kg/m²),有腹水者经治疗腹水消退后再行测定。两组受检者性别、年龄、体重指数均基本匹配无差异。

1.2 方法 受检者禁食 8~12 h,晨起 7:30~8:00 空腹抽取静脉血 6 ml 注入试管内,2 h 内离心取上层血清,取一定量用全自动生化分析仪(日本日立 7170 型)测定 FPG 及 FINS,余置于 -80 °C 冰

箱保存备用。Leptin 及 ghrelin 均盲法同批测定, Leptin、胰岛素试剂盒由北京北方生物技术研究所提供, ghrelin 酶联免疫分析试剂盒由美国 SPI - BIO 公司生产。IRS 采用 HOMA 模式计算: IRS = FPG(mmol/L) × FINS(mIU/L)/22.5。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 11.5 软件进行分析,所有计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,资料符合正态分布且方差齐用单因素方差分析进行多组比较,组间两两比较采用 q 检验,两组间比较采用 t 检验,相关性采用直线相关分析。

2 结果

2.1 肝硬化患者与胰岛素抵抗 与对照组比较,乙肝后肝硬化患者 FPG、FINS、IRS 升高(表 1),随着 Child 分级的升高,FINS 水平及 IRS 有升高趋势(表 2),且与病情严重程度呈正相关($r = 0.694, P < 0.05$ 和 $r = 0.703, P < 0.05$)。

2.2 ghrelin 与胰岛素抵抗 与对照组比较,乙肝后肝硬化患者 ghrelin 水平下降(表 1),并随 Child 分级的升高而逐级降低(表 2),与 IRS 呈负相关($r = -0.652, P < 0.05$)。

2.3 Leptin 与胰岛素抵抗 与对照组比较,乙肝后肝硬化患者 leptin 水平升高(表 1),并随 Child 分级的升高而逐级增加(表 2),与 IRS 呈正相关($r = 0.637, P < 0.05$)。

表 1 肝硬化组与对照组各指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of all parameters in hepatocirrhosis and controls

组别	<i>n</i>	FPG(mmol/L)	FINS(mIU/L)	IRS(μg/L)	ghrelin(ng/L)	Leptin(μg/L)
对照组	36	4.70 ± 0.32	13.38 ± 2.85	2.80 ± 0.35	207.95 ± 41.83	9.25 ± 3.28
肝硬化组	100	6.88 ± 0.55	15.57 ± 2.13	4.76 ± 0.81	130.67 ± 29.25	14.60 ± 5.21
<i>t</i>		5.242	3.237	4.518	3.147	3.387
<i>P</i>		0.000	0.002	0.000	0.003	0.001

表 2 各级别肝硬化组各指标组间比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of all parameters in each level of hepatocirrhosis

Child 分级	<i>n</i>	FINS(mIU/L)	IRS(μg/L)	ghrelin(ng/L)	Leptin(μg/L)
A 级	35	14.25 ± 2.23	3.69 ± 0.76	169.88 ± 32.62	9.80 ± 3.99
B 级	33	15.43 ± 2.17	4.74 ± 0.69	121.37 ± 27.12 ⁽¹⁾	15.77 ± 5.46 ⁽¹⁾
C 级	32	16.81 ± 2.34 ⁽¹⁾	5.34 ± 0.78 ⁽¹⁾	90.60 ± 26.06 ⁽¹⁾⁽²⁾	18.11 ± 4.70 ⁽¹⁾⁽²⁾
<i>F</i>		5.242	5.434	5.762	5.786
<i>P</i>		0.004	0.004	0.003	0.003

注:⁽¹⁾与 A 级比较 $P < 0.01$; ⁽²⁾与 B 级比较 $P < 0.01$ 。

3 讨论

胰岛素抵抗是指胰岛素作用的靶器官(主要是肝脏、肌肉、脂肪组织)对胰岛素作用的敏感性降低,系由多种因素叠加效应的后果。本研究显示,乙肝后肝硬化患者存在明显的高胰岛素血症和胰岛素抵抗,且与病情严重程度呈正相关。ghrelin 与 Leptin 水平变化是肝硬化患者产生胰岛素抵抗的因素之一。ghrelin 是一种生长激素促分泌剂受体的内源性配体,其与受体可在胰腺 α 及 β 细胞中表达,肝细胞内亦存在 ghrelin 受体^[4]。ghrelin 可以阻滞胰岛素对糖异生的抑制作用,并直接刺激糖原的分解,促使血糖升高;ghrelin 还可影响胰岛素信号转导系统从而影响胰岛素敏感性。Murata 等^[5]报道在胰岛素敏感性很低的小鼠中 ghrelin 不能抑制胰岛素的释放,从而导致高胰岛素血症;相反胰岛素敏感性高的小鼠,ghrelin 能显著抑制胰岛素的释放。McLaughlin 等^[6]在胰岛素抵抗和胰岛素敏感者的研究中发现,ghrelin 与胰岛素水平呈负相关,低 ghrelin 水平与胰岛素抵抗及糖尿病的发生密切相关,与本研究一致。

Leptin 是由成熟脂肪细胞产生和分泌的一种蛋白质,本研究表明,乙肝后肝硬化 Leptin 水平与胰岛素抵抗呈正相关,且随着 Child 分级的升高而升高,提示 Leptin 可以作为乙肝后肝硬化病情严重程度的参考指标之一。Cohen 等^[7]认为,Leptin 在肝脏中可通过影响胰岛素受体后信号转导促进胰岛素抵抗的产生,或可通过胰岛-脂肪细胞轴反馈机制抑制胰岛素分泌;提高肝脏及外周组织对胰岛素的敏感性。Leptin 的这些作用机制维持了正常的葡萄糖代谢。乙肝后肝硬化患者肝功能严重损害,打破平衡机制,Leptin 对胰岛素分泌的抑制作

用发生障碍,导致胰岛素抵抗和葡萄糖代谢紊乱^[8]。

综上所述,ghrelin 和 Leptin 水平的变化与乙肝后肝硬化患者的胰岛素抵抗密切相关,这可能是发生肝源性糖尿病的重要因素,因此,ghrelin 和 Leptin 水平的测定对肝硬化病情严重程度的评价有重要临床价值。

4 参考文献

- [1] 许曼音. 糖尿病学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2003:638-639.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫学分会,肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏杂志,2000(8):324.
- [3] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:453.
- [4] Jaworek J. Ghrelin and melatonin in the regulation of pancreatic exocrine secretion and maintaining of integrity [J]. J Physiol Pharmacol,2006,(57):83-96.
- [5] Murata M, Okimura Y, Lida K, et al. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells[J]. Biol Chem, 2002(277):5667-5674.
- [6] McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls[J]. Clin Endocrinol Metab,2004(89):1630-1635.
- [7] Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin[J]. Science,1996(274):1185.
- [8] Comlekci A, Akpınar H, Yesil S, et al. Serum leptin levels in patients with liver cirrhosis and chronic viral hepatitis[J]. Scand J Gastroenterol, 2003(38):779-786.

(2011-12-20 收稿,2012-02-25 修回)

编辑:潘 娅