

论著·临床研究

肝硬化患者胰岛素抵抗的临床分析

石翠翠, 张 洁, 黄鹤鸣, 桑玉尔[#], 李光明[#]

上海交通大学医学院附属新华医院消化科, 上海 200092

[摘要] **目的**·探讨肝硬化患者的胰岛素抵抗情况。**方法**·收集2013年1月—2017年12月于上海交通大学医学院附属新华医院住院的肝硬化患者的临床资料。回顾性分析肝硬化患者糖代谢指标,包括空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR);记录肝硬化患者主要并发症,包括食管胃底静脉曲张破裂出血(esophagogastric varices bleeding, EVB)、腹水和肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)。根据肝硬化患者的HOMA-IR,将肝硬化患者分无胰岛素抵抗组($IR \leq 1.64$)和胰岛素抵抗组($IR > 1.64$),进行各项指标的组间比较。**结果**·研究共纳入376例肝硬化患者,其中Child-Pugh A级患者162例(43.09%)、B级148例(39.36%)、C级66例(17.55%)。肝硬化主要病因是乙型病毒性肝炎,占43.35%(163例)。376例肝硬化患者中,208例进行了空腹胰岛素水平检测;其中,无胰岛素抵抗组117例(56.25%),胰岛素抵抗组91例(43.75%)。胰岛素抵抗组肝硬化患者体质指数(body mass index, BMI)显著高于无胰岛素抵抗组($P=0.000$);胰岛素抵抗组中2型糖尿病患者的比例亦高于无胰岛素抵抗组($P=0.001$)。胰岛素抵抗组肝硬化患者的Child-Pugh分数(6.93 ± 1.99)低于无胰岛素抵抗组(7.63 ± 2.20),差异具有统计学意义($P=0.020$)。胰岛素抵抗组中Child-Pugh C级的肝硬化患者所占比例显著低于无胰岛素抵抗组($P=0.028$)。在肝硬化并发症方面,胰岛素抵抗组肝硬化患者并发腹水的比例(36.26%)显著低于无胰岛素抵抗组(66.67%),差异有统计学意义($P=0.000$)。2组患者并发EVB和HE的比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论**·肝硬化患者中近半数存在胰岛素抵抗;有胰岛素抵抗的肝硬化患者BMI偏高,Child C级患者比例较低,较少并发腹水。

[关键词] 肝硬化;胰岛素抵抗;胰岛素抵抗指数;Child-Pugh分级

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.02.007 **[中图分类号]** R657.3 **[文献标志码]** A

Clinical analysis of insulin resistance in liver cirrhosis patients

SHI Cuicui, ZHANG Jie, HUANG Heming, SANG Yuer[#], LI Guangming[#]

Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the insulin resistance in liver cirrhosis patients. **Methods**·Patients with liver cirrhosis from Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine in 2013–2017 were retrospectively assessed. Biochemical indexes, including fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), fasting insulin and homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), were collected. The complications of liver cirrhosis were recorded, including esophagogastric varices bleeding (EVB), ascites and hepatic encephalopathy (HE). According to HOMA-IR value, the liver cirrhosis patients were divided into non-insulin resistance group ($IR \leq 1.64$) and insulin resistance group ($IR > 1.64$). Various indicators were compared between the two groups. **Results**·A total of 376 patients with liver cirrhosis were included in this study. The proportions of Child-Pugh A, Child-Pugh B and Child-Pugh C were 162 (43.09%), 148 (39.36%), and 66 (17.55%), respectively. The main cause of liver cirrhosis was hepatitis B virus infection 163 (43.35%). Fasting insulin levels were measured in 208 of 376 liver cirrhosis patients. Among them, 117 patients (56.25%) had no insulin resistance and 91 patients (43.75%) had insulin resistance. The body mass index (BMI) of liver cirrhosis patients in the insulin resistance group was significantly higher than that in the non-insulin resistance group ($P=0.000$), and the prevalence of type 2 diabetes in the former was also higher ($P=0.001$). The scores of Child-Pugh in patients with liver cirrhosis in the insulin resistance group were lower than those in the non-insulin resistance group, and the difference in Child-Pugh score was statistically significant (6.93 ± 1.99 vs 7.63 ± 2.20 , $P=0.020$). The proportion of Child-Pugh C grade in the insulin resistance group was significantly lower than that in the patients without insulin resistance ($P=0.028$). The

[基金项目] 国家自然科学基金(82170617)。

[作者简介] 石翠翠(1980—),女,主治医师,博士;电子信箱:shicuicui2005@126.com。

[通信作者] 桑玉尔,电子信箱:sangyuer@xinhumed.com.cn。李光明,电子信箱:lignm68@126.com。[#]为共同通信作者。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (82170617)。

[Corresponding Author] SANG Yuer, E-mail: sangyuer@xinhumed.com.cn. LI Guangming, E-mail: lignm68@126.com. [#]Co-corresponding authors.



prevalence of ascites in cirrhotic patients with insulin resistance was significantly lower than that in cirrhotic patients without insulin resistance (36.26% vs 66.67%, $P=0.000$). There was no significant difference in the prevalence of EVB and HE between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Nearly half of patients with liver cirrhosis are associated with insulin resistance. Compared with no-insulin resistance patients, cirrhotic patients with insulin resistance have a higher BMI, lower percentage of Child-Pugh C, and fewer ascites prevalence.

[Key words] liver cirrhosis; insulin resistance; homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR); Child-Pugh classification

肝脏是机体维持血糖水平相对稳定的重要器官,具有糖原合成和分解的能力。肝硬化是各种病因导致肝脏发生弥漫性纤维化和再生结节,是各种慢性肝病的终末期阶段。肝硬化可导致机体的糖代谢紊乱,同时,糖代谢紊乱又加重肝硬化病情。研究^[1-3]发现,60%~80%的肝硬化患者存在糖耐量异常,约30%的肝硬化患者有糖尿病。CHAO等^[1]发现,乙型肝炎(乙肝)肝硬化患者存在一定程度的糖代谢异常和胰岛素抵抗,Child-Pugh分级越高,糖代谢异常和胰岛素抵抗越明显。此外,糖尿病与肝硬化的不良结局有关^[3-5]。2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)促进肝细胞肝癌的发生和发展,加剧肝移植后的不良预后,早期预防或改善T2DM与肝硬化的良好预后密切相关。

肝硬化患者出现糖尿病可能与胰岛素抵抗密切相关^[6-7]。胰岛素抵抗是T2DM的一个重要发病机制,是各种原因导致的正常剂量的胰岛素作用于机体后产生的生物学效应低于预期水平,葡萄糖摄取和利用的效率下降,导致血糖升高,机体代偿性地分泌过多胰岛素,产生高胰岛素血症,以维持血糖的稳定^[8]。胰岛素抵抗是肝脏脂肪变性的独立危险因素^[9-10]。肝硬化患者存在胰岛素抵抗的可能机制包括:门静脉血流降低,胰岛素摄取减少,导致高胰岛素血症;肝细胞、肌肉细胞、脂肪细胞的胰岛素受体数量和亲和力下降,降低了外周胰岛素作用^[11]。胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)是用于评价个体胰岛素抵抗水平的指标。国际上多项研究以HOMA-IR>1.64为界,判断肝硬化患者是否存在胰岛素抵抗,即HOMA-IR>1.64提示存在胰岛素抵抗^[12]。

肝硬化患者的胰岛素抵抗情况尚未完全阐明,还有待进一步研究^[13-14]。本研究通过回顾性分析肝硬化患者的糖代谢指标,根据胰岛素抵抗指数是否大于1.64,将肝硬化患者划分为有胰岛素抵抗和无胰岛素

抵抗2组,分析2组肝硬化患者的基本情况,以及2组患者在肝硬化并发症等方面的差异,从而探讨肝硬化患者中的胰岛素抵抗情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集自2013年1月—2017年12月于上海交通大学医学院附属新华医院消化科住院的376例肝硬化患者的病例资料。其中,乙肝肝硬化163例(43.35%)、隐源性肝硬化71例(18.88%)、酒精性肝硬化42例(11.17%)、乙肝或丙型肝炎(丙肝)合并酒精性肝硬化35例(9.31%)、自身免疫性肝硬化28例(7.45%)、丙肝肝硬化14例(3.72%)、血吸虫性肝硬化14例(3.72%)和非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)相关肝硬化9例(2.39%)。纳入标准:患者年龄>18岁;经临床、实验室、影像学或组织学诊断,确诊为肝硬化。排除标准:存在垂体、胰腺、肾、甲状腺疾病所致的继发性高血糖症;近1周内使用过糖皮质激素。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 通过电子病历系统对研究对象的信息进行提取和分析。收集患者的一般情况,包括性别、年龄、身高、体质量、吸烟及饮酒史,以及是否合并T2DM和高血压。计算患者的体质量指数(body mass index, BMI)。

收集肝硬化患者的各项糖代谢指标,包括空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、空腹胰岛素。计算肝硬化患者的HOMA-IR。

收集肝功能、凝血常规、肾功能等实验室指标。记录患者的肝硬化病因和本次住院期间并发症,包括食管胃底静脉曲张破裂出血(gastroesophageal

variceal bleeding, EVB)、腹水和肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE)。

1.2.2 病例分组 根据肝硬化患者的HOMA-IR值, 将肝硬化患者分为无胰岛素抵抗组 (IR≤1.64) 和胰岛素抵抗组 (IR>1.64), 比较2组患者的糖代谢指标等。结合患者的总胆红素、血清白蛋白、凝血酶原时间, 以及腹水和HE情况, 计算Child-Pugh评分和Child-Pugh分级。根据患者的Child-Pugh分级, 将肝硬化患者分为Child-Pugh A级、B级和C级。

1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用*t*检验; 不符合正态分布的资料, 2组比较采用Mann-Whitney *U*检验。定性资料的组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝硬化患者总体情况

共纳入376例肝硬化患者, 平均年龄 (61.88±12.15) 岁, 男性228例 (60.64%)。患者平均BMI为 (23.50±3.86) kg/m²。

Child-Pugh A级、B级和C级患者分别为162例 (43.09%)、148例 (39.36%) 和66例 (17.55%), Child-Pugh分数平均为7.44±2.22。肝硬化患者中有T2DM的患者为116例 (30.85%)。肝硬化患者FBG

平均为 (6.27±2.59) mmol/L, HbA1c 为 (5.77±1.52) %, 空腹胰岛素浓度为 (7.67±7.00) nIU/L, HOMA-IR为2.39±3.41。

肝硬化患者并发症中, 腹水的发生率最高 (198例, 52.66%), 其次是EVB (174例, 46.28%), HE发生率较低 (23例, 6.12%)。

208例患者 (55.32%) 进行了空腹胰岛素水平检测。根据HOMA-IR分组, 胰岛素抵抗组91例 (43.75%), 无胰岛素抵抗组117例 (56.25%)。胰岛素抵抗组的BMI显著高于无胰岛素抵抗组 (*P*=0.000), 前者T2DM患者的比例亦高于后者 (*P*=0.001)。详见表1。

2.2 有无胰岛素抵抗的肝硬化患者临床指标比较

有胰岛素抵抗和无胰岛素抵抗的2组肝硬化患者FBG、HbA1c以及空腹胰岛素水平比较, 差异均有统计学意义 (*P*=0.000), 详见表1。

胰岛素抵抗组肝硬化患者发生EVB的比例与无胰岛素抵抗组接近, 分别为43.96%和43.59%, 差异无统计学意义 (*P*>0.05)。胰岛素抵抗组肝硬化患者发生腹水的比例显著低于无胰岛素抵抗组 (36.26% vs 66.67%, *P*=0.000)。2组患者发生HE的比例比较, 差异无统计学意义 (5.49% vs 5.98%, *P*>0.05)。

胰岛素抵抗组肝硬化患者的Child-Pugh分数低于无胰岛素抵抗组, 差异具有统计学意义 (*P*=0.020); 胰岛素抵抗组Child-Pugh C级患者占比显著低于无胰岛素抵抗组 (*P*=0.028)。详见表1。

表1 有无胰岛素抵抗2组之间临床资料的比较

Tab 1 Comparison of basic information between the groups with and without insulin resistance

Item	IR ≤ 1.64 (n=117)	IR > 1.64 (n=91)	<i>P</i> value
Age/year	63.23±12.38	61.48±11.11	0.290
BMI/(kg·m ⁻²)	22.05±3.50	25.64±3.65	0.000
Male/ <i>n</i> (%)	74 (63.25)	45 (49.45)	0.049
Smoke/ <i>n</i> (%)	42 (35.90)	31 (34.07)	0.880
Alcohol/ <i>n</i> (%)	29 (24.79)	22 (24.18)	>0.990
T2DM/ <i>n</i> (%)	30 (25.64)	44 (48.35)	0.001
Hypertension/ <i>n</i> (%)	28 (23.93)	29 (31.87)	0.210
Child-Pugh grade			
Child-Pugh A/ <i>n</i> (%)	47 (40.17)	49 (53.85)	0.070
Child-Pugh B / <i>n</i> (%)	43 (36.75)	32 (35.16)	0.880
Child-Pugh C/ <i>n</i> (%)	27 (23.08)	10 (10.99)	0.028
Child-Pugh score	7.63±2.20	6.93±1.99	0.020
FBG/(mmol·L ⁻¹)	5.44±1.71	7.58±3.24	0.000

Continued Tab

Item	IR ≤ 1.64 (n=117)	IR > 1.64 (n=91)	P value
HbA1c/%	5.43±1.02	6.54±2.31	0.000
Fasting insulin/(mIU·L ⁻¹)	4.06±1.87	12.32±8.39	0.000
HOMA-IR	0.94±0.39	4.25±4.51	0.000
Complication			
EVB/n(%)	51 (43.59)	40 (43.96)	>0.990
Ascites/n(%)	78 (66.67)	33 (36.26)	0.000
HE/n(%)	7 (5.98)	5 (5.49)	>0.990

2.3 不同 Child-Pugh 分级的肝硬化患者糖代谢情况比较

进一步分析 Child-Pugh A、B 和 C 级肝硬化患者的糖代谢指标，详见表 2。Child-Pugh C 级患者各项

糖代谢指标均低于 Child-Pugh A 级患者；3 组之间的 FBG、空腹胰岛素、HOMA-IR 比较，差异均具有统计学意义；HbA1c 在 3 组之间比较，差异无统计学意义（ $P=0.350$ ）。

表 2 不同 Child-Pugh 分级肝硬化患者的糖代谢指标比较
Tab 2 Comparison of glucose metabolism indexes of liver cirrhosis patients with different Child-Pugh grades

Item	Child-Pugh A (n=162)	Child-Pugh B (n=148)	Child-Pugh C (n=66)	P value
FBG/(mmol·L ⁻¹)	6.59±2.82	6.79±2.88	4.98±1.26	0.002
HbA1c/%	5.98±1.41	5.69±1.17	5.45±2.27	0.350
Fasting insulin/(mIU·L ⁻¹)	9.04±8.36	6.49±5.26	5.62±5.75	0.010
HOMA-IR	3.02±4.47	2.01±2.11	1.54±1.68	0.038

2.4 隐源性肝硬化患者与其他病因肝硬化患者的糖代谢情况比较

将 71 例隐源性肝硬化患者的糖代谢指标与 305 例

其他类型肝硬化患者进行比较，结果显示（表 3）：2 组患者在 FBG、HbA1c、空腹胰岛素水平和 HOMA-IR 上的差异均无统计学意义（均 $P>0.05$ ）。

表 3 隐源性肝硬化与其他类型肝硬化患者的糖代谢指标比较
Tab 3 Comparison of glucose metabolism indexes between patients with cryptogenic cirrhosis and those with cirrhosis of other etiologies

Item	Cryptogenic cirrhosis (n=71)	Cirrhosis of the other etiologies (n=305)	P value
FBG/(mmol·L ⁻¹)	6.47±2.69	6.22±2.57	0.464
HbA1c/%	5.95±2.28	5.73±1.29	0.287
Fasting insulin/(mIU·L ⁻¹)	6.69±5.66	7.95±7.34	0.277
HOMA-IR	2.25±3.09	2.43±3.51	0.746

3 讨论

本研究根据 HOMA-IR 是否大于 1.64，将肝硬化患者划分为有胰岛素抵抗组和无胰岛素抵抗组。结果显示：肝硬化患者中，有胰岛素抵抗的患者比例为 43.75%；与无胰岛素抵抗组相比，有胰岛素抵抗的肝硬化患者 BMI 较高，Child-Pugh C 级患者比例较低，较少合并腹水；2 组患者合并 EVB 和 HE 的比例无显著差异。

糖代谢紊乱在肝硬化患者中普遍存在^[15]。肝硬

化患者往往伴有脾功能亢进、营养不良、血红蛋白水平降低。因此，HbA1c 并不能准确反映肝硬化患者的近期血糖情况。HOMA-IR 具有操作简单、价格低廉、对患者无损伤等优点，且其与金标准——高胰岛素正葡萄糖钳夹（hyperinsulinemic euglycemic clamp，HEC）的胰岛素敏感性/抵抗具有良好的相关性。这种良好的相关性在糖尿病人群中同样存在，故 HOMA-IR 在肝硬化患者胰岛素抵抗研究中广泛使用^[16]。HOMA-IR 数值越高，提示胰岛素抵抗越严重。研究^[12]发现，在肝硬化患者中，HOMA-IR>

1.64 提示该类患者存在显著的胰岛素抵抗。本研究以稳态指数 HOMA-IR 是否大于 1.64 为标准, 分析肝硬化患者的胰岛素抵抗情况。结果显示, 有胰岛素抵抗的肝硬化患者 BMI 显著高于无胰岛素抵抗的患者, 提示体质量与糖代谢紊乱和胰岛素抵抗密切相关^[17]。

既往有研究纳入乙肝肝硬化患者, 进行口服葡萄糖耐量 (oral glucose tolerance test, OGTT)、胰岛素释放试验^[18], 发现乙肝肝硬化患者胰岛素释放较正常对照组有延迟, 并且胰岛素水平与 Child-Pugh 分级呈正相关。乙肝肝硬化患者肝损伤越严重, 糖代谢异常和胰岛素抵抗越明显, 可能由炎症反应介导^[19]。需要注意的是, 我们的回顾性研究发现 Child-Pugh 分级与胰岛素抵抗程度并非呈正比, 胰岛素抵抗患者中 Child-Pugh C 级患者比例反而较低。可能的原因是, 存在胰岛素抵抗的肝硬化患者, 往往合并 T2DM, 这类患者接受降糖治疗会影响其 FBG、空腹胰岛素水平, 从而影响 HOMA-IR 数值。此外, 随着肝硬化病情进展, 肝脏功能显著下降, 肝糖原合成减少, 外周血糖水平也显著降低, 这在 Child-Pugh C 级患者中更常见。临床中, 我们亦发现 Child-Pugh C 级患者中糖代谢紊乱更加明显, 更容易出现低血糖。肝硬化伴胰岛素抵抗患者合并腹水的比例较低, 这可能与胰岛素抵抗患者中 Child-Pugh A 级患者较多有关。伴有胰岛素抵抗的肝硬化患者合并 EVB 及 HE 的比例并没有显著升高, 这与既往的研究结果一致^[20]。

本研究存在一定局限性。首先, 本研究纳入病例较少, 可能导致结果产生一定偏倚; 其次, 本研究是一项回顾性研究, 糖代谢紊乱和胰岛素抵抗对肝硬化

病情及其并发症的影响, 还需要进一步的动态随访。

综上所述, 肝硬化患者中近半数存在胰岛素抵抗, 有胰岛素抵抗的肝硬化患者往往 BMI 升高, Child-Pugh C 级少见, 较少合并腹水。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究涉及的所有项目均已通过上海交通大学医学院附属新华医院伦理委员会的审核批准 (文件号 XHEC-D-2022-175)。研究过程均遵照《赫尔辛基宣言》相关准则进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

All the protocols in this study were reviewed and approved by Ethics Committee of Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Approval Letter No. XHEC-D-2022-175). All the protocols were carried out by following the guidelines of the Declaration of Helsinki. Consent letters have been signed by the research participants or their relatives.

作者贡献/Authors' Contributions

李光明、桑玉尔参与了实验设计; 石翠翠、桑玉尔、李光明参与了论文的写作和修改; 石翠翠、桑玉尔参与了数据分析; 张洁、黄鹤鸣、石翠翠参与了数据收集。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed by LI Guangming and SANG Yuer. The manuscript was drafted and revised by SHI Cuicui, SANG Yuer and LI Guangming. The data analysis was conducted by SHI Cuicui and SANG Yuer. ZHANG Jie, HUANG Heming and SHI Cuicui participated in the data collection. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2022-09-09

• Accepted: 2023-02-09

• Published online: 2023-02-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] CHAO L T, WU C F, SUNG F Y, et al. Insulin, glucose and hepatocellular carcinoma risk in male hepatitis B carriers: results from 17-year follow-up of a population-based cohort[J]. Carcinogenesis, 2011, 32(6): 876-881.
- [2] SINGAL A K, AYOOLA A E. Prevalence and factors affecting occurrence of type 2 diabetes mellitus in Saudi patients with chronic liver disease[J]. Saudi J Gastroenterol, 2008, 14(3): 118-121.
- [3] HUNG C H, WANG J H, HU T H, et al. Insulin resistance is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C infection[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(18): 2265-2271.
- [4] PANG Y, KARTSONAKI C, TURNBULL I, et al. Diabetes, plasma glucose, and incidence of fatty liver, cirrhosis, and liver cancer: a prospective study of 0.5 million people[J]. Hepatology, 2018, 68(4): 1308-1318.
- [5] LIU T L, TROGDON J, WEINBERGER M, et al. Diabetes is associated with clinical decompensation events in patients with cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(11): 3335-3345.
- [6] ANTY R, ANTY R, IANNELLI A, et al. A new composite model including metabolic syndrome, alanine aminotransferase and cytokeratin-18 for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 32(11/12): 1315-1322.
- [7] BHAGAT V, MINDIKOGLU A L, NUDO C G, et al. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease[J]. Liver Transpl, 2009, 15(12): 1814-1820.



- [8] PETERSEN M C, SHULMAN G I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2133-2223.
- [9] ESLAM M, SANYAL A J, GEORGE J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014. e1.
- [10] KITADE H, CHEN G, NI Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments[J]. *Nutrients*, 2017, 9(4): E387.
- [11] 孙志梅, 齐亚娟. 胰岛素信号通路与胰岛素抵抗[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(52): 62-63.
- SUN Z M, QI Y J. Insulin signaling pathway and insulin resistance[J]. *World's Latest Medical Information Digest*, 2019, 19(52): 62-63.
- [12] HARDEEP S D, NAVIDA B, DEVINDER S M. Prevalence of insulin resistance in cirrhosis of liver[J]. *Int J Adv Med*, 2018, 5(2): 375.
- [13] GORAL V, ATALAY R, KUCUKONER M. Insulin resistance in liver cirrhosis[J]. *Hepatogastroenterology*, 2010, 57(98): 309-315.
- [14] YAGMUR E, WEISKIRCHEN R, GRESSNER A M, et al. Insulin resistance in liver cirrhosis is not associated with circulating retinol-binding protein 4[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(5): 1168-1172.
- [15] GHARAVI A, HAJAGHA M A, ZIAEE A, et al. Investigation of insulin resistance in patients with liver cirrhosis and its relationship with severity of disease[J]. *J Qazvin Univ Med Sci*, 2008, 12(1): 27-34.
- [16] 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组(筹). 胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(6): 377-385.
- Insulin Resistance Group of Diabetics Branch of Chinese Medical Association. Expert guidance on methods and application of insulin resistance assessment[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2018, 10(6): 377-385.
- [17] PETTA S, CAMMÀ C, DI MARCO V, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with severe fibrosis in patients with chronic hepatitis caused by HBV or HCV infection[J]. *Liver Int*, 2011, 31(4): 507-515.
- [18] GUO C H, SUN T T, WENG X D, et al. The investigation of glucose metabolism and insulin secretion in subjects of chronic hepatitis B with cirrhosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10): 13381-13386.
- [19] 刘丽, 江颖仪, 刘景. 不同Child-Pugh分级慢性乙型肝炎肝硬化患者糖代谢、胰岛素分泌情况及其与炎症反应的相关性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 324-328.
- LIU L, JIANG Y Y, LIU J. Glucose metabolism and insulin secretion in patients with chronic hepatitis B cirrhosis of different Child-Pugh grades and their association with inflammatory response[J]. *Journal of Clinical Hepatobiliary Disease*, 2020, 36(2): 324-328.
- [20] ALSEBAEY A, ELHELBAWY M. Insulin resistance is not a risk factor for oesophageal varices development in hepatitis C[J]. *Trop Doct*, 2019, 49(4): 281-285.

[本文编辑] 吴 洋

学术快讯

上海交通大学医学院高小玲课题组提出“纳米刹车”新策略, 阻断线粒体功能障碍级联反应并改善阿尔茨海默病认知功能障碍

2023年1月26日, 上海交通大学医学院高小玲教授和上海中医药大学陈红专教授团队合作在 *Advanced Science* 正式发表了题为 *Nano-brake halts mitochondrial dysfunction cascade to alleviate neuropathology and rescue Alzheimer's cognitive deficits* 的研究论文。该研究聚焦阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 病理过程中线粒体功能障碍级联反应的关键机制, 针对线粒体功能障碍的关键上游信号通路—— Ca^{2+} 稳态失调和线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 过表达且持续开放, 设计了一种以 Ca^{2+} 的天然拮抗剂——镁离子 (Mg^{2+}) 为纳米核心的核酸药物载体, 阻断线粒体功能障碍的关键上游信号通路, 有效保护线粒体。并针对AD中受损神经血管单元处高表达基质金属蛋白酶9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 的病理特征, 在纳米载体表面修饰MMP9敏感的功能性穿膜肽, 由此构建具有一定病灶靶向性且能有效阻断线粒体功能障碍级联反应的“纳米刹车”。该研究通过精妙的纳米药物设计提供了一种有效保护线粒体、减轻AD神经病理损伤、改善AD认知功能的新策略。