

注重神经肽在肝硬化营养障碍和糖代谢紊乱中的作用研究

陈仕珠

陈仕珠, 中国人民解放军第四五一医院感染科 陕西省西安市 710054
陈仕珠, 男, 1952-01-23生, 江苏省淮安市人, 汉族, 主任医师, 科主任《世界华人消化杂志》、《中华医药杂志》等6家杂志编委或常务编委, 在《世界华人消化杂志》、《World Journal Gastroenterology》、《American Journal of Gastroenterology》等杂志发表论文100余篇, 获军队科技进步奖18项, 医疗成果奖2项, 参编专著3部, 主要从事肝胆等消化病的诊治研究。
通讯作者: 陈仕珠, 710054, 陕西省西安市友谊东路269号, 中国人民解放军第四五一医院感染科, tonilyn@126.com
电话: 029-82257105
收稿日期: 2004-12-31 接受日期: 2005-01-20

摘要

涉及HC营养不良和糖代谢紊乱的神经肽不下20种, 主要有:胰岛素样生长因子(IGFs)、胰升糖素、生长激素(GH)、神经肽Y、前列腺素E(PGE)、甘丙肽、缩胆囊素、瘦素、黑色素-浓集激素等。肝硬化(HC)患者因神经肽含量异常或出现抵抗、受体表达减少或基因缺陷等引起能量代谢紊乱导致营养不良;糖原合成及外周组织糖利用下降和胰岛素抵抗、 β -细胞分泌缺陷致高糖血症, 进而发生糖尿病, 尤以丙肝HC多见。胰胰岛素清除率下降致高胰岛素血症;A型细胞分泌升糖素增加等导致高升糖素血症。IGFs既有逆转HC时小肠糖、氨基酸转运障碍, 在GH作用下促进蛋白质合成, 又可作为判断HC预后的指标。肝移植可治愈2/3 HC患者的糖尿病。

关键词: 神经肽; 肝硬化; 营养障碍; 糖代谢紊乱

陈仕珠. 注重神经肽在肝硬化营养障碍和糖代谢紊乱中的作用研究. 世界华人消化杂志 2005;13(7):835-839
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/835.asp>

0 引言

肝脏是人体物质代谢的中心器官。肝硬化(HC, 尤其是晚期HC)患者几均伴有多种神经肽的分泌、降解和效应作用等紊乱, 进而引起或加重营养不良、糖代谢紊乱等, 严重影响患者的生活质量和存活时间。神经肽是一组调控人体内各种活动的兼有神经和激素样作用的肽类生物活性物质。近年来人们对神经肽在HC患者营养障碍和糖代谢紊乱中的作用的研究逐渐深入, 在涉及与神经肽有关的临床治疗上亦取得初步但可喜的进展。因此, 加强对神经肽在HC营养不良和糖代谢紊乱中作用的研究, 对提高HC的整体治疗水平, 改善患者的营养状况, 延缓HC病情发展, 提高生存质量均具有重要意义。

1 神经肽与营养调控

营养来源于食物的摄取, 进食量受一系列产生于胃

肠道的短期体液和神经信号调控, 如有饱食作用的缩胆囊素(CCK)等。新近发现的神经肽如ghrelin于进食开始即分泌。其他如胰岛素样肽(insulin-like-peptide)或胰岛素样生长因子(insulin-like-growth factors, IGFs)、瘦素(leptin)等指导长期能量贮存。黑色素-浓集激素(melanin-concentrating hormone, MCH)则是一种涉及短期和长期摄食控制的黑色素基因肽(melanin gene peptide)^[1]。所有这些信号作用于中枢神经系统的几个部位, 但通路集中于下丘脑。下丘脑含有大量神经肽及其他影响摄食的神经递质。当能量贮存减少时, 脂肪细胞产生瘦素, 而循环瘦素浓度下降, 引起下丘脑增加产生和释放能强烈增加食欲^[2]的神经递质, 这些神经递质主要有神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、刚发现不久的甘丙肽(galanin)、agouti相关蛋白(agouti-related protein)或agouti基因相关肽(agouti gene-related peptide)。当能量贮存增加时, α -黑色素细胞刺激素(α -melanocyte stimulating hormone)、可卡因、安非他命调节转录(amphetamine-regulated transcript)或安非他命相关转录(amphetamine-related transcript)、神经减压素(neurotensin, NT)或神经减压素神经肽(neurotensin-neuropeptides)等^[1]水平下降, 从而减少摄食、增加能量消耗。正常情况下, 进食蛋白质可增加而进食糖则减少血氨基酸浓度及减少尿素合成, 后者为不依赖血氨基酸减少的肝机制。HC患者氮清除率下降幅度与肝细胞量一致。进食蛋白质增加50%, 14 d后肝氮清除率增加40%, 尿素合成亦相应增加。其机制与餐后胰升糖素水平增加有关, 而胰岛素不是直接调控因素。不同腹部手术对HC患者神经肽和营养物质代谢有不同影响。行剖腹胆囊切除术HC患者, 功能性肝氮清除率增加132%, 肝炎患者增加69%, 而行腹腔镜胆囊切除术(LC)患者则无任何变化, 但二者均使血糖和胰岛素水平升高, 尤以剖腹术者明显^[3]。

2 神经肽与HC营养不良

肝脏在摄食行为上起中心或主导作用, 由慢性肝病引起的代谢变化信号传至脑干而引起摄食改变。HC患者由于神经肽等分泌及效应功能障碍, 对食物摄取、代谢调控紊乱导致不同程度的营养不良, 其程

度与HC病情程度密切相关。HC患者24 h能量消耗明显增加,静息状态能量消耗亦著增;空腹及餐后呼吸商显著降低。全身组织对葡萄糖摄取量明显减少,导致患者消瘦,体细胞体积(不是体重及游离脂量)减小,体重减轻而血糖升高^[4]。HC时肝细胞线粒体氧化受损^[5],苯丙氨酸、酪氨酸、胰岛素、胰升糖素和去甲肾上腺素水平增加,缬氨酸、亮氨酸显著降低,尿素合成减少30%。血浆支链氨基酸(BCAA)由于组织摄取及分解代谢增加,BCAA产生减少致其水平下降;高胰岛素血症患者由于肌肉和脂肪组织摄取BCAA增加被认为是氨基酸下降的主要原因,其次可能与支链酮酸脱氢酶受抑制有关。HC鼠由于IGFs等下降,其小肠刷状缘绒毛对所有4种Na⁺-依赖的氨基酸(L-亮氨酸、L-脯氨酸,谷氨酸, L-半胱氨酸)转运均受损。在对氨基酸的反应上,来自解脲作用和亮氨酸总结合蛋白的出现率显著增加,亮氨酸的第一个碳氧化减少^[6-7]。又因蛋白质合成减少和分解增加(前者作用大于后者)致低蛋白血症及肌萎缩。动物研究证实,HC鼠肌肉重量减少依次为:膈肌15%,呼吸肌21%,四肢肌24%^[8]。因此,HC患者疲乏无力与进行性肌蛋白分解增多致肌萎缩有关。晚期HC患者能量摄入减少,体内营养消耗殆尽,空腹脂质氧化率明显增加,进食时糖氧化变化更大^[9]。糖及能量摄入减少与高胰岛素血症介导及可能由优先吸收碳水化合物等综合结果有关。在与HC营养障碍有关的神经肽中,研究较多的为IGFs、胰升糖素、前列腺素E和生长激素(GH)等。

IGF-1是一种肝脏依赖GH刺激合成的同化激素,其序列70%与胰岛素同源,与IGF-2一起被称为生长介素(Somatomedin)。IGF-1通过自分泌、旁分泌等发挥作用。循环血中IGF-1与IGF-1结合蛋白-3(IGFBP-3)和酸易变亚单位(Acid-labile subunit, ALS)结合为三位一体的复合物(150 ku)^[10-11]。有人认为IGF-1是一种营养调节和营养标志物^[12]。HC患者IGF-1、IGF-2、IGFBP-3显著降低,Child B/C级显著低于A级患者。随病情活动(黄疸,蜘蛛痣等)或加重、血氮升高,IGF-1、IGF-2亦随之降低。不同病因HC中,肝炎后HC患者IGF-1、IGF-2降低较其他病因HC更著^[13]。进展期HC患者GH/IGF-1轴改变较稳定期HC更明显,IGF-1水平下降,GH升高。GH释放受生长抑素(SS)抑制,生理情况下IGF-1可增加SS释放,抑制GH。实验性HC鼠SS张力低下,补充IGF-1可使SS张力恢复。故补充IGF-1对实验性HC鼠有益。进一步研究表明,小剂量IGF-1即可纠正小肠转运缺陷。小肠糖转运受损的HC鼠,应用IGF-1可纠正转运受损;恢复小肠对氨基酸等物质的转运,进而逆转GH/IGF-1轴改变导致的营养不良^[6, 14]。可见,在HC鼠SS是涉及GH

和IGF-1间餐后调节的主要因子之一^[15]。有学者予早期HC鼠应用小剂量IGF-1可改善氮留存,逆转营养障碍^[11]。此外,应用IGF-1尚可逆转进展期HC小鼠睾丸萎缩^[3]。Castilla Cortazar *et al*^[16]证实IGF-1对四氯化碳引起的HC具有保护作用,应用IGF-1鼠则不受四氯化碳影响,血清白蛋白水平正常,凝血因子II、VII、X明显多于四氯化碳组,而肝脂质过氧化产物显著少于四氯化碳组;肝纤维化亦较四氯化碳组轻,线粒体膜电位和抗氧化酶活性均高于四氯化碳组。因此认为IGF-1能改善肝脏功能,减少氧化肝损害及肝纤维化,改善线粒体功能,具保护肝细胞作用^[17]。目前绝大多数研究结果对IGF-1改善HC营养不良的作用是肯定的。同时,IGF-1不仅能改善HC患者的能量代谢和营养状况,而且是存活的预示值和肝功下降的早期预示指标^[6, 14-15]。Donaghy *et al*^[18]应用重组人GH(recombinant human growth hormone, rhGH) 0.14 U/kg皮下注射以观察刺激后IGF-1水平及其与HC患者预后的关系发现,IGF-1水平升高>10 nmol/L者预示存活的准确性为93%,IGF-1水平<10 nmol/L者预后不佳。肝脏是循环IGFBP-3的主要来源,HC患者IGFBP-3含量显著下降。早期HC、HC无及有腹水患者分别下降44%, 59%和82%,随肝功下降IGFBP-3亦下降,伴胆红素、ALT升高,白蛋白下降,凝血时间延长者更著。IGFBP-3与白蛋白水平呈显著正相关。IGF-1基线水平明显降低的HC患者,于皮下注0.06 mg/kg GH后48 h IGF-1轻度增加,而IGFBP-3血清水平在应用rhGH后无变化^[19]。认为IGF-1在GH刺激后降解情况可作为评估HC患者肝脏功能和营养状况的标尺,而IGFBP-3则可作为评估肝细胞合成能力的临床指标,亦是肝功衰竭的早期预指标^[20]。众多研究结果均表明,IGF-1、IGFBP-3既对HC营养不良有改善作用,亦为判断HC患者肝脏功能及存活和预后的指标。可作为肝功不良预示指标的还有IGF-2及ALS,且IGF-2较IGF-1与HC患者肝功不良关系更密切^[9]。因此,加强IGFs、IGFBP-3等在应用方面的研究具有重要的临床价值。

前已述及, GH是影响HC患者营养的又一重要激素。血浆GH多以与高亲和力的GH结合蛋白结合形式存在^[21]。现已发现GH减少为HC患者低蛋白血症的重要原因之一。HC鼠肝组织GH受体表达减少,晚期HC更著^[22]。早先Bucvalas *et al*^[23]应用rhGH治疗慢性肝病伴GH抵抗患儿效果欠佳。认为患儿营养不良可能是营养摄入不足、GH受体密度减少、IGF-1半寿期缩短和肝脏对胰岛素不敏感所致。而Ottesen *et al*^[24]应用GH治疗后使氮平衡改善,同时伴IGF-1及IGFBP-3水平升高而无明显副作用。GH通过肝减少氮清除率

及减少由胰岛素反应介导的基础利用而促进蛋白质合成^[15], 纠正 HC 患者低蛋白血症. 尤其是 rhGH 可克服部分 HC 患者 GH 抵抗^[25]. 现已证实, HC 以高血清 GH 水平和低血清 IGF-1 及 GH 结合蛋白为特征^[25-26], 高血清 GH 水平合理的解释是这些患者可能存在 GH 抵抗. 有关 GH 在 HC 低蛋白血症患者中的应用国内外已有不少报道, 疗效大都比较肯定, 部分效果不佳者可能与严重 GH 抵抗、受体密度减低、缺陷和 / 或肝功太差有关. 对 GH 治疗 HC 低蛋白血症患者的适应证、确切疗效和实用性尚待进一步深入研究.

前列腺素 E1 (PGE1) 作为局部激素作用于肝细胞, 对肝细胞有保护作用^[27]. 在肝动脉灌注 PGE1 期间肝血流增加 1.5 倍, 同时肝动脉压及肝动脉阻力下降, 肝细胞氧供增加, 蛋白质合成功能改善. PGE1 通过对外周水平氨基酸转运的作用促进蛋白合成, 同时减少尿素合成, 引起净氮节省. PGE2 除有与 PGE1 相关作用外, 尚有抗氧化作用. 经硫代乙酰胺处理 3 mo 造成微结节 HC 鼠应用 PGE2 后肝微循环获得改善, 肝磷脂中的花生四烯酸百分比增加, 脂肪酸比例下降. 因此构成了 PGE1 在临床肝脏病学有益作用的基础. 然而, 由于 PGE 致炎及促胶原合成等作用在一定程度上限制了其应用^[28-31].

瘦素是由脂肪基因编码, 脂肪细胞分泌, 于 1994 年由 Zhang *et al* 首先报道^[32]. 目前关于瘦素与 HC 营养不良的联系研究较少^[33-34]. 肝炎后 HC 患者 Child-Pugh 记分低者瘦素水平明显降低与能量存储调节失衡有关. 男性酒精性 HC 患者瘦素浓度变异较大, 女性酒精性 HC 患者瘦素水平比其肝炎后 HC 患者升高要显著, 并与脂肪组织体积呈显著正相关. 肝炎后 HC 患者瘦素水平降低表明脂肪体积减少, 从而减少了瘦素表达^[33]. HC 患者瘦素水平下降或瘦素抵抗引起营养障碍部分与瘦素生物学作用有关: 瘦素参与肝脏对糖和脂肪的代谢, 他通过调控肝脏磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的基因表达促进肝脏对乳酸的摄取, 刺激糖元产生; 通过蛋白激酶 A 激活肉毒碱脂肪酰转移酶影响肝脏对脂肪的代谢. 如瘦素基因突变致瘦素缺乏或瘦素受体缺陷使下丘脑分泌 NPY 增加, 导致高胰岛素血症, 久之则出现胰岛素抵抗, 为 HC 高胰岛素血症及糖尿病的原因之一. 同时, 瘦素缺乏使血游离脂肪酸水平升高, 超过肝代谢能力, 导致肝内脂质沉积. 反之, 长期高瘦素血症则可引起瘦素抵抗, 进而影响胰岛素分泌和肝脏对胰岛素的敏感性. 瘦素在各种慢性肝病及肝细胞中水平升高, 在这些患者中其水平与肝纤维化程度关系密切, 并随 HC 程度加重而升高^[33-35].

3 神经肽与 HC 糖代谢紊乱

在影响 HC 患者糖代谢异常的神经肽中最重要的为

IGFs 和胰升糖素. 与 HC 有关的糖代谢改变是以高血清胰岛素水平和对口服葡萄糖耐量试验延长的高糖血症为特征^[36]. HC 患者口服葡萄糖后内脏及外周糖摄取明显下降, 为其对糖不耐受的主要原因^[37]. Kiwanuka *et al*^[38] 用双同位素葡萄糖示踪技术测定葡萄糖吸收情况. 于进混合餐前后 4 h, HC 糖尿病患者空腹血糖升高, 糖出现率升高, 消失率下降. 餐后血糖显著升高, 高血糖平均持续时间比对照组延长 40 min; 胰岛素两组均升高, 但 HC 患者比对照组要低 35%. 餐后总葡萄糖出现率、内源性糖消失率及头期内脏吸收所进食的糖 HC 组均显著异常. 认为 HC 餐后高血糖不是由于摄入糖吸收异常, 亦非内源性糖产生增加, 而是外周葡萄糖清除率下降及继发于胰岛素抵抗和 / 或胰岛素相对不足所致^[38]. 予 HC 患者静点支链氨基酸溶液, 由于胰岛素抵抗而引起轻型 HC 者血糖明显升高, 在严重 HC 患者由于肝升糖素抵抗仅引起轻度升高. 故静点氨基酸可引起进展期 HC 伴肝糖元耗竭患者高血糖的可能^[5, 39].

高胰岛素血症是引起 HC 患者胰岛素抵抗的直接原因. 其发生率不同病因 HC 有异, 丙型肝炎 (丙肝) HC 为 36%, 其他 HC 为 18%^[38, 40]. 基础胰岛素水平丙肝 HC 亦高于非丙肝 HC, 前者血清铁蛋白高于后者. 这些可用与铁沉积有关的半胰岛素抵抗 (half insulin resistance) 来解释^[38, 40]. Yoshida *et al*^[41] 研究证实, HC 患者胰岛素代谢清除率较非 HC 者减少 50%. 高胰岛素血症的发生机制主要是肝清除率下降及靶器官对其不敏感所致. 其他原因如应激、创伤性治疗 (如 TIPS) 等使肝功下降可加重高胰岛素血症^[42-43]. 例如, 行剖腹胆囊切除术使肝炎患者空腹葡萄糖和胰岛素水平显著增加, HC 患者更著. 应用丙氨酸刺激使肝炎患者血糖增加, HC 患者增加更明显. 丙氨酸刺激期间 LC 使 HC 患者空腹 PGE2 下调较肝炎患者明显, 而剖腹术则较 LC 下调更显著^[3]. 但肝移植应用免疫抑制剂不影响对胰岛素的敏感性^[44].

HC 患者动脉血胰升糖素含量为正常人的 3 倍, 而胰升糖素清除率并不比正常人高^[39]. 高胰升糖素血症的发生机制尚不明了. 比较集中的看法为: 主要是由于胰腺 A 型细胞分泌胰升糖素增加所致^[41], 其直接原因与 HC 患者长期高胰岛素血症持续刺激及胰升糖素对高血糖反应迟钝有关. 研究表明^[44], HC 无糖尿病患者胰岛素分泌增加 49%, HC 有糖尿病患者分泌则减少 47% (二者均有高胰岛素血症), 而 HC 有、无糖尿病患者胰升糖素均增加. 这些患者葡萄糖对基础胰升糖素抑制作用显著受损, 导致胰升糖素增加.

4 神经肽与肝源性糖尿病

约 80% 的 HC 患者对糖不耐受, 其中 20-30% 最终发

展为糖尿病,即所谓肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes)^[45].几乎所有HC患者均可见胰岛素敏感性下降及高葡萄糖耐量.胰岛素抵抗长期存在很大程度上是源于糖原合成及外周组织糖摄取减少.由于长期胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺乏而发生糖尿病^[46],这在肝源性糖尿病病因中起主要作用.此外,胰岛素抵抗与丙肝纤维化程度关系密切,于HCV感染的早期即可出现胰岛素抵抗及肝纤维化^[47].

HC糖尿病的发生率与HC病因有关,丙肝HC糖尿病的发生率为23.6%,乙肝HC为9.4%.其发生率与Child-Pugh记分密切相关,与年龄增加有关. Caronia *et al*^[48]研究结果与前者基本一致,丙肝HC糖尿病发病率为24.4%,乙肝为7.9%.与非胰岛素依赖性糖尿病主要相关因素为HC及男性;丙肝HC患者对胰岛素反应下降与 β -细胞功能不良共存.这些资料均表明丙肝HC更易并发糖尿病,值得重视.年长、肥胖、严重肝纤维化及糖尿病家族史为丙肝HC糖尿病的危险因素^[47].

胰升糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)可以浓度依赖方式刺激胰岛素释放.应用GLP-1治疗HC糖尿病患者后,虽然基础和刺激所引起的胰岛素分泌反应较对照组为迟钝,但可使HC患者的糖尿病减轻. GLP-1尚可逆转HC患者胰岛素分泌缺乏,故GLP-1有潜在治疗II型糖尿病的作用,可缓解HC患者糖尿病病情^[37, 42].肝移植可纠正内源性糖产生过多及提高胰岛素的敏感性,但有1/3患者因其对胰岛素反应太低而于肝移植后不能治愈糖尿病.年龄、体表指数、家族史、应用免疫抑制剂及HC的病因均不能预示行肝移植同时治疗糖尿病^[49].表明HC患者对胰岛素的反应性可作为肝移植后能否治愈糖尿病的预示指标之一.HC并发糖尿病的发生机制尚不十分明了,如前所及,除明显胰岛素抵抗外,内源性糖产生增加和胰岛素释放缺乏可解释其部分机制.在HC糖尿病的有关发生机制中,胰岛素抵抗是并发于HC的原发性病变, β -细胞分泌缺乏对糖尿病的发生、发展起决定性的作用.其治疗尚乏良法,亦是需加强研究的重点之一.对预示肝移植后不能治愈糖尿病的患者最终需行联合肝和胰岛移植^[47].

5 参考文献

- 1 Della Zuana O, Presse F, Ortola C, Duhault J, Nahon JL, Levens N. Acute and chronic administration of melanin-concentrating hormone enhances food intake and body weight in Wistar and Sprague-Dawley rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1289-1295
- 2 Wilding JP. Neuropeptides and appetite control. *Diabet Med* 2002;19:619-627
- 3 Lausten SB, El Sefi T, Marwan I, Ibrahim TM, Jensen LS, Grofte T, Andreasen F, Vilstrup H, Raouf AA, Helmy A, Jensen SL. Postoperative hepatic catabolic stress response in patients with cirrhosis and chronic hepatitis. *World J Surg*

- 2000;24:365-371
- 4 Greco AV, Mingrone G, Benedetti G, Capristo E, Tataranni P A, Gasbarrini G. Daily energy and substrate metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:346-350
- 5 Spahr L, Negro F, Leandro G, Marinescu O, Goodman KJ, Rubbia Brandt L, Jordan M, Hadengue A. Impaired hepatic mitochondrial oxidation using the ¹³C-methionine breath test in patients with macrovesicular steatosis and patients with cirrhosis. *Med Sci Monit* 2003;9:CR6-11
- 6 McCullough AJ, Mullen KD, Kalhan SC. Defective nonoxidative leucine degradation and endogenous leucine flux in cirrhosis during an amino acid infusion. *Hepatology* 1998;28:1357-1364
- 7 Spector SA, Olson ET, Gumbs AA, Friess H, Buchler MW, Seymour NE. Human insulin receptor and insulin signaling proteins in hepatic diseases. *J Surg Res* 1999;83:32-35
- 8 Gayan Ramirez G, van de Casteele M, Rollier H, Fevery J, Vanderhoydonc F, Verhoeven G, Decramer M. Biliary cirrhosis induces type IIx/b fiber atrophy in rat diaphragm and skeletal muscle, and decreases IGF-I mRNA in the liver but not in muscle. *J Hepatol* 1988;29:241-249
- 9 Richardson RA, Davidson HI, Hinds A, Cowan S, Rae P, Garden OJ. Influence of the metabolic sequelae of liver cirrhosis on nutritional intake. *Am J Clin Nutr* 1999;69:331-337
- 10 Moller S, Juul A, Becker U, Henriksen JH. The acid-labile subunit of the ternary insulin-like growth factor complex in cirrhosis: relation to liver dysfunction. *J Hepatol* 2000;32:441-446
- 11 Pascual M, Castilla-Cortazar I, Urdaneta E, Quiroga J, Garcia M, Picardi A, Prieto J. Altered intestinal transport of amino acids in cirrhotic rats: the effect of insulin-like growth factor-I. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G319-324
- 12 Caregaro L, Alberino F, Amodio P, Merkel C, Angeli P, Plebani M, Bolognesi M, Gatta A. Nutritional and prognostic significance of insulin-like factor I in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 1997;13:185-190
- 13 邵静鸣, 俞丽芬, 张曙, 吴云林. 肝病患者血清 IGF-1 和 IGF-2 的变化. *世界华人消化杂志* 2003;11:1544-1546
- 14 Castilla-Cortazar I, Prieto J, Urdaneta E, Pascual M, Nunez M, Zudaire E, Garcia M, Quiroga J, Santidrian S. Impaired intestinal sugar transport in cirrhotic rats: correction by low doses of insulin-like growth factor I. *Gastroenterology* 1997;113:1180-1187
- 15 Castilla-Cortazar I, Aliaga Montilla MA, Salvador J, Garcia M, Delgado G, Gonzalez Baron S, Quiroga J, Prieto J. Insulin-like growth factor-I restores the reduced somatostatinergic tone controlling growth hormone secretion in cirrhotic rats. *Liver* 2001;21:405-409
- 16 Castilla Cortazar I, Garcia M, Muguerza B, Quiroga J, Perez R, Santidrian S, Prieto J. Hepatoprotective effects of insulin-like growth factor I in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:1682-1691
- 17 Assy N, Hochberg Z, Enat R, Baruch Y. Prognostic value of generation of growth hormone-stimulated insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its binding protein-3 in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1317-1321
- 18 Donaghy A, Ross R, Wicks C, Hughes SC, Holly J, Gimson A, Williams R. Growth hormone therapy in patients with cirrhosis: a pilot study of efficacy and safety. *Gastroenterology* 1997;113:1617-1622
- 19 Assy N, Hochberg Z, Amit T, Shen Orr Z, Enat R, Baruch Y. Growth hormone-stimulated insulin-like growth factor(IGF)1 and IGF-binding protein-3 in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1997;27:796-802
- 20 Shaarawy M, Fikry MA, Massoud BA, Lotfy S. Insulin-like growth factor binding protein-3: a novel biomarker for the assessment of the synthetic capacity of hepatocytes in liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3316-3319
- 21 Moller S, Fisker S, Becker U, Henriksen JH. A comparison of circulating and regional growth hormone-binding protein in

- cirrhosis. *Metabolism* 2001;50:1340-1345
- 22 Wang HT, Chen S, Wang J, Ou QJ, Liu C, Zheng SS, Deng MH, Liu XP. Expression of growth hormone receptor and its mRNA in hepatic cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2003;9:765-770
- 23 Bucuvalas JC, Horn JA, Chernausek SD. Resistance to growth hormone in children with chronic liver disease. *Pediatr Transplant* 1997;1:73-79
- 24 Ottesen LH, Hendtsen F, Flyvbjerg A. The insulin-like growth factor binding protein 3 ternary complex is reduced in cirrhosis. *Liver* 2001;21:350-356
- 25 向海平, 金荣华, 郭新会, 陈义森, 高冀蓉, 姜太一. 重组人生长激素对肝炎肝硬化患者生长激素抵抗状况的研究. *临床肝胆病杂志* 2004;20:93-95
- 26 Baruch Y, Assy N, Amit T, Krivoy N, Strickovsky D, Orr ZS, Hochberg Z. Spontaneous pulsatility and pharmacokinetics of growth hormone in liver cirrhosis patients. *J Hepatol* 1988; 29:559-564
- 27 方鹏, 肖冰, 张万岱. 肝纤维化治疗研究进展. *世界华人消化杂志* 2003;11:1572-1575
- 28 Nakai T, Tanimura H, Hirokawa F, Tamaki T. Altered hepatic hemodynamics and improved liver function following intrahepatic vascular infusion of prostaglandin E1. *J Gastroenterol* 1998;33:362-367
- 29 Buko V, Lukivskaya O, Nikitin V, Kuryan A, Dargel R. Antioxidative effect of prostaglandin E2 in thioacetamide-induced liver cirrhosis. *Exp Toxicol Pathol* 1997;49:141-146
- 30 Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Bugianesi E, Magalotti D, Zoli M, Marchesini G. Effects of systemic prostaglandin E1 on hepatic amino acid-nitrogen metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:815-821
- 31 Bianchi G, Brizi M, Manini R, Fabbri A, Loffreda S, Zoli M, Marchesini G. Effects of long-term oral misoprostol administration on hepatic amino acid-nitrogen metabolism in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2002;37:15-21
- 32 Han Z, Yan JQ, Liu GG, Liu Y, Wang YL. Leptin receptor expression in the basolateral nucleus of amygdala of conditioned taste aversion rats. *World J Gastroenterol* 2003;9:1034-1037
- 33 Greco AV, Mingrone G, Favuzzi A, Capristo E, Gniuli D, Addolorato G, Brunani A, Cavagnin F, Gasbarrini G. Serum leptin levels in post-hepatitis liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33:38-42
- 34 贾爱芹, 王要军. 瘦素与肝纤维化. *国外医学. 生理病理科学与临床分册* 2004;24:470-472
- 35 张桂英, 聂磊. 瘦素和雌激素在成年男性非酒精性脂肪肝病发病中的作用. *世界华人消化杂志* 2004;12:1897-1899
- 36 Tanabe N, Ishii M, Sato Y, Akahane T, Kobayashi N, Gama H, Iwasaki T, Toyota T. Effects collateral vessel occlusion on oral glucose tolerance test in liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2000; 45:581-586
- 37 Imano E, Kanda T, Nakatani Y, Motomura M, Arai K, Matsuhisa M, Yamasaki Y, Hori M. Impaired splanchnic and peripheral glucose uptake in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1999;31: 469-473
- 38 Kiwanuka E, Barazzoni R, Tessari P. Glucose kinetics and splanchnic uptake following mixed meal ingestion cirrhotic-diabetic subjects. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14:315-324
- 39 Tabaru A, Shirohara H, Moriyama A, Otsuki M. Effects of branched-chain-enriched amino acid solution on insulin and glucagons secretion and blood glucose level in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:853-859
- 40 Garrido Serrano A, Guerrero Igea FJ, Lepe Jimenez JA, Palomo Gil S, Grilo Reina A. Hyperinsulinemia in cirrhotic patients infected with hepatitis C virus. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:127-131
- 41 Yoshida T, Ninomiya K, Matsumoto T, Baatar D, Bandoh T, Kitano S. Glucagon and insulin metabolism in cirrhotic patients. *Hepato gastroenterology* 1998;45:468-471
- 42 Siegel EG, Seidenstucker A, Gallwitz B, Schmitz F, Reinecke Luthge A, Kloppel G, Folsch UR, Schmidt WE. Insulin secretion defects in liver cirrhosis can be reversed by glucagon-like peptide-1. *J Endocrinol* 2000;164:13-19
- 43 Kaser S, Foger B, Waldenberger P, Nachbaur K, Propst A, Jaschke W, Vogel W, Patsch JR. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS) augments hyperinsulinemia in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:902-906
- 44 Konrad T, Steinmuller T, Vicini P, Toffolo G, Greverus D, Schuller A, Bechstein WO, Usadel KH, Cobelli C, Mahon A, Wittmann W, Klar E, Golling M, Neuhaus P. Evidence for impaired glucose effectiveness in cirrhotic patients after liver transplantation. *Metabolism* 2000;49:367-372
- 45 李莉, 成军, 纪冬. 肝源性糖尿病的治疗研究进展. *世界华人消化杂志* 2004;12:1659-1662
- 46 Petrides AS. Hepatogenic diabetes: pathophysiology, therapeutic options and prognosis. *Z Gastroenterol* 1999;Suppl: 115-121
- 47 Petit JM, Bour JB, Galland Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, Brun JM, Hillon P. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 35:279-283
- 48 Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, O'Rahilly S, Shore S, Tom BD, Alexander GJ. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;30:1059-1063
- 49 Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP, Regalia E, Benedini S, Bazzigaluppi E, Pulvirenti A, Leao AA, Calori G, Romito R, Baratti D, Luzi L. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogeneous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:694-703