

HOMA-IR 评分系统及其在慢性丙型肝炎患者中的应用

吴淑玲 成军

慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC)患者常并发脂肪肝和糖尿病(diabetes mellitus, DM),胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是联系三者关系的一个重要枢纽。临床上常用稳态模型评估方法(homeostasis model assessment, HOMA)来判定机体是否存在IR以及IR的程度。HOMA-IR评分系统仅涉及空腹血糖和空腹胰岛素水平测定,方法简单易于操作,具有较好的重复性,在评价CHC患者的治疗和预后中起着重要作用。

一、IR的定义及HOMA-IR的计算

IR指单位胰岛素在促进葡萄糖摄取和利用方面受损,即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态,具体标准是由正常血糖高胰岛素钳夹技术测定的葡萄糖利用率低于下位1/4位点。此时机体为了尽可能将血糖维持在正常水平,代偿性过多分泌胰岛素,导致高胰岛素血症。高胰岛素血症除与IR程度有关外,还取决于胰岛 β 细胞的分泌功能和胰岛素代谢清除率。只有当这两个因素均正常时,血胰岛素水平才能真实反映IR程度。

1979年,DeFronzo等^[1]创立了正常血糖高胰岛素钳夹技术,通过快速连续胰岛素灌注使血浆胰岛素浓度迅速升高并维持在一定水平,改变葡萄糖灌注率使血糖稳定在基线水平,在这种水平下可通过抑制肝糖原输出和内源性胰岛素的分泌,即阻断内源性葡萄糖-胰岛素反馈,使葡萄糖灌注率等于外源性胰岛素介导的机体葡萄糖代谢率。这种方法是体内定量而且准确测定胰岛素敏感性的“金标准”,但该方法需要一定设备,技术复杂,费用昂贵,难于为临床普遍推广运用。之后Bergman等^[2]创建的微小模型法是利用计算机模拟机体血糖与胰岛素动力代谢的关系,而同步计算出胰岛素敏感性指数和不依赖胰岛素作用的葡萄糖自身代谢效能,根据葡萄糖和胰岛素的动力学关系求得胰岛素敏感性指数。它需要在3h内取血32次,资料分析复杂并且常常高估了胰岛素敏感性,因此临床上也较少应用。随后又报道了多种评估人体IR的方法,以Mathews等^[3]和Haffner等^[4]分别于1985年和1996年提出的稳态模型法最为实用,其数学模型的理论依据是肝脏和胰岛 β 细胞在调节血糖和胰岛素浓度时存在一个负反馈环路。HOMA-IR计算公式为 $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ (FPG:空腹血糖mmol/L;FINS:空腹胰岛素 $\mu U/ml$)。此法仅涉及空腹血糖和胰岛素测定,方法简单;与钳夹技术这一

作者单位:100011 北京,北京大学北京地坛医院

通讯作者:成军 Email:cj@genetherapy.com.cn

“金标准”的相关性较好^[5-7],技术可靠,临床及流行病学调查研究均可应用。

二、CHC 患者发生 IR 的可能机制

CHC 患者常合并脂类和糖代谢的异常,脂类代谢异常导致肝细胞脂肪变性,进而形成脂肪肝,糖代谢异常机体血糖增高,出现糖尿病。CHC 患者易并发脂肪肝和糖尿病与 IR 的存在有着较大的关系,但是,CHC 患者发生 IR 的具体机制尚未完全阐明。

Kaser 等^[8]认为,丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)损伤肝细胞或并发的脂肪变性导致了肝细胞胰岛素摄取功能下降,因此循环中的高胰岛素水平是由于肝细胞清除能力下降所致。但是,这种想法被证实是错误的,因为 C 肽/胰岛素的比例(衡量肝细胞胰岛素摄取能力的指标)在丙型肝炎患者和非丙型肝炎人群是相近的^[9]。Hickmml 等^[10]否决了通过肝脏炎症和纤维化过程中产生的细胞因子导致 IR 的这种可能性,因此,在丙型肝炎所致的肝细胞损伤过程中,高胰岛素血症是非特异性的。HCV 通过影响胰岛素的信号转导来造成 IR,这个理论是目前广为接受的。

Aytug 等^[11]首次报道了 HCV 感染会损伤人体的 IRS-1/PI3K(IRS:胰岛素受体底物;PI3K:磷脂酰肌醇 3 激酶)信号通路。他们发现丙型肝炎患者和非丙型肝炎患者相比,肝组织中 IRS-1 磷酸化激酶明显减少,同时 PI3K 和 Akt(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶)活性下降。其它 2 个动物实验也证实了这点,并表明这与丙型肝炎的核心蛋白有关。Kawaguchi 等^[12]的实验证实:HCV 核心蛋白能使 IRS-1 的表达减少,继而通过下调 PI3K 和 Akt 的活性来抑制胰岛素的信号转导。通过研究表达 HCV 核心蛋白的转基因鼠,Shintani 等^[13]发现核心蛋白的过多表达造成了肝源性的 IR。此外,通过给小鼠高脂饮食,也会加速肝源性糖尿病的发生。核心蛋白表达造成的 IRS-1 磷酸化激酶活性改变,继而 TNF- α 增加可能是这些小鼠发生 IR 的原因,因为它们补充 TNF- α 抗体后,又恢复了对胰岛素的敏感性^[13]。目前在人身上的实验数据还很少,但初步的结果表明丙型肝炎患者的高胰岛素血症与 HCV 核心抗原相关联^[12]。

三、HOMA-IR 评分系统在 CHC 患者中的应用

1. 判断 CHC 患者是否存在 IR 以及 IR 的程度:HOMA-IR 的正常值与样本量有关,不同实验室得出来的数值不同。在 Matthews 等^[3]的研究中,HOMA-IR 的正常范围是 1.21 ~ 1.45,但在随后的大样本群体流行病学调查研究中却报道了更高的正常值:2.1^[14]、2.7^[15]、3.8^[16]等。HOMA-IR 的数值大小反映胰岛素敏感性,数值越大,敏感性越低,即 IR 程度越重,反之亦然。

常用 HOMA-IR 判断 CHC 患者是否存在 IR 以及 IR 的程度。Elsammak 等^[17]计算比较了 CHC 组、CHC + DM 组、DM 组和健康对照组这 4 组研究对象的 HOMA-IR,发现 HOMA-IR 在前 3 组中要显著高于对照组,其数值分别为 4.53 ± 2.84 、 6.10 ± 2.36 、 3.69 ± 2.20 、 1.32 ± 0.49 ,进一步探讨发现,HOMA-IR 与 HCV 病毒载量成正相关。Lecube 等^[18]也发现 HOMA-IR 在抗-HCV(+)组中比抗-

HCV(-)组中高($4.35 \pm 2.27, 2.58 \pm 1.74; P = 0.01$)。因为 HOMA 法简单可靠,多数研究均采用此法计算 IR 指数,再与该实验室或当地的正常值比较来判断 IR 是否在 CHC 患者中存在,如果存在,是否严重^[19-21]。

2. 研究 IR 与 CHC 患者血清生化指标、细胞因子及基因表达水平的相互影响:CHC 患者常伴发糖脂代谢紊乱,因此,血清生化指标如血糖、血脂等常有不同程度的改变。在这些生化指标中,血清铁蛋白水平的变化是最值得关注的,铁蛋白在 HCV 感染者中显著增高^[17]。Furutani 等^[22]研究 65 名不伴糖尿病的 CHC 患者发现 HOMA-IR 与血清铁蛋白相关,铁超负荷可能对 IR 的发生起到作用。Shaheen 等^[23]也发现 HCV 与 HOMA-IR 和炎症标志物铁蛋白有关,血清铁蛋白水平是 HOMA-IR 的一个较强的预测因子。但 Ozdemir 等^[24]研究慢性血液透析患者中 HCV 感染对 IR 的影响时却没有看到 HOMA-IR 与铁蛋白的显著相关性。

CHC 患者伴发 IR 时,细胞因子水平的改变以 TNF- α 最为显著。HCV 感染者 TNF- α 水平显著增高,HOMA-IR 和血清 TNF- α 和 HCV 病毒载量成正相关^[17]。CHC 患者 HOMA-IR 高于对照组,TNF- α 和 sTNFR2 也高于对照,TNF- α 导致 IR^[25]。Durante-Mangoni 等^[26]发现有脂肪变的 CHC 患者其血清脂联素水平降低,TNF- α 、HOMA-IR、 γ -GT 和 HAI 及纤维化评分增高,低脂联素水平与脂肪变程度和 HOMA-IR 独立相关,在低脂联素水平的患者中可以检测到高水平的 TNF- α ,得出伴发脂肪变的 CHC 患者血清中存在一个脂联素/TNF- α 的不平衡,这个不平衡与 IR 相关。另有研究发现抗-HCV(+)组中的前炎症因子(TNF- α 、sTNFR1、sTNFR2、IL-6)高于抗-HCV(-)组,sTNFR1 和 sTNFR2 与 HOMA-IR 直接相关,得出 IR 由前炎症因子介导的结论^[18]。

CHC 患者伴发 IR 后,某些基因的表达水平也发生了变化。Mirandola 等^[27]通过 RT-PCR 检测 58 名抗-HCV(+)患者肝活检标本的微粒体甘油三酯转移蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP) mRNA 水平,并通过荧光检测 MTP 活性,发现感染 HCV 基因 1 型和 2 型的患者,MTP mRNA 水平与 HOMA-IR 呈负相关($P = 0.005$),感染 HCV 基因 3 型患者肝 MTP 活性显著降低($P = 0.004$),血清胆固醇、ApoB 和 LDL 也相应降低。Kawaguchi 等^[28]研究发现 CHC 患者抗病毒治疗获得持续性病毒应答(sustained virus response, SVR)者,其 HOMA-IR 值显著降低,免疫印迹显示 HCV 清除后,IRS1/2 的表达水平增加 3 倍,免疫染色显示肝细胞中 IRS1/2 强表达。

3. 探讨 IR 与抗病毒疗效之间的关系:IR 影响 CHC 患者抗病毒治疗的疗效:抗病毒治疗取得 SVR 者,常有 HOMA-IR 的显著下降。高 HOMA-IR 与低抗病毒应答相关,联合抗病毒疗效与 HOMA-IR 显著相关,IR 是抗病毒治疗是否获得 SVR 的一个预测因子^[29,30]。IR 与 Peg-IFN 联合利巴韦林的低应答独立相关,IR 导致 IFN 抵抗,在 HCV 基因 1 型中,HOMA-IR ≤ 2 的 SVR 是 HOMA-IR > 2 的 2 倍^[19]。Kawaguchi 等^[28]的研究显示 CHC 患者经过 6 个月的单用 IFN 或者 IFN 联合利巴韦林抗病毒治疗,无应答组和反跳组中 HOMA-IR 在治疗前后无显著变

化,而 SVR 组中,HOMA-IR 显著下降,由治疗前的(3.1 ± 1.1)降低到(1.7 ± 0.8) ($P < 0.05$),说明清除 HCV 能改善 IR。国内学者亦有研究证实取得 SVR 者血清瘦素、HOMA-IR 和 BMI 均低,单因素分析得出 SVR 与年龄、HCV RNA 数量、瘦素和 IR 有关,多因素分析进而得出血清瘦素水平和 IR 是 CHC 患者抗病毒治疗取得 SVR 的独立预测因子^[31]。Mello 等^[32]用 Peg-IFN 联合利巴韦林治疗 CHC 患者的研究中却发现,经过 6 个月的治疗后,HOMA-IR 没有变化,IR 与抗病毒治疗无关。

HCV/HIV 共感染的患者经强化抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)1 年,13% 治疗前无 IR,治疗后却发生了 IR。HAART 导致之前没有 IR 的 HIV 感染初治者 IR 的发展,服用印地那韦和 HCV 共感染是 IR 发展的促进因素^[20]。共感染者 DM 的患病率高,因此在初始抗逆转录病毒治疗之前要进行筛查,尤其是使用蛋白酶抑制剂者^[33]。

4. 明确 IR 对肝纤维化进展的促进作用:多数学者的研究显示,IR 对肝纤维化的进展具有促进作用。IR 导致 CHC 患者的纤维化进展,IR 以基因型依赖的方式与肝纤维化进展相关,其机制包括:脂肪变、高瘦素血症、高 TNF 水平、PPAR γ 受体表达受损^[19,34]。

研究发现不伴糖尿病的 HCV 感染者中的 IR 与肝纤维化级别有关,随着肝纤维化程度的加重,IR 表现得越来越明显,而且在 HCV 感染早期就已经有 IR 的发生^[35]。HOMA-IR 的增加与肝纤维化进展平行^[36]。IR 可能在感染非基因 3 型的 CHC 患者肝纤维化发生中起一定作用^[37]。D' Souza 等^[29]通过多因素分析发现,IR 与肝纤维化阶段成正相关,纤维化程度越高,IR 越高($P < 0.001$),这种显著的相关关系即使在排除肝硬化患者之后或者在单因素分析中校正了与肝纤维化相关的其他因素后仍然存在,IR 在 CHC 患者的肝纤维化中起着一定作用,这种关系非基因特异性。Taura 等^[38]通过多因素分析得出,CHC 患者纤维化的严重程度只与 IR 独立相关。但是 Merchante 等^[39]却认为在 HIV/HCV 共感染者中,HOMA-IR 与肝损伤或肝纤维化进展无关。

综上所述,HOMA-IR 评分系统在 CHC 患者中有较大的应用价值,用此系统可以早期发现 IR,并预测抗病毒疗效和肝病的进展情况。但是,HOMA-IR 自身还存在一些影响其有效性的因素^[40],因此,应用 HOMA-IR 进行解释或作出结论时要慎重。

参 考 文 献

- 1 DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979,237:E214-E223.
- 2 Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest*, 1981,68:1456-1467.
- 3 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985,28:412-419.
- 4 Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, et al. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes*, 1992,41:1331-1335.

- betes Care, 1996,19:1138-1141.
- 5 Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care*, 1999,22:818-822.
 - 6 Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2000,23:57-63.
 - 7 Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2001,24:362-365.
 - 8 Kaser S, Fogar B, Waldenberger P, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) augments hyperinsulinemia in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 2000,33:902-906.
 - 9 Delgado-Borrego A, Casson D, Schoenfeld D, et al. Hepatitis C virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation*, 2004, 77:703-710.
 - 10 Hickman IJ, Powell EE, Prins JB, et al. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy. *J Hepatol*, 2003,39:1042-1048.
 - 11 Aytug S, Reich D, Sapiro LE, et al. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology*, 2003,38:1384-1392.
 - 12 Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE, et al. Biological variation of homeostasis model assessment-derived insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002,25:2022-2025.
 - 13 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. *Gastroenterology*, 2004,126:840-848.
 - 14 Bonora E, Zavaroni I, Alpi O, et al. Insulin and C-peptide responses to 75 g oral glucose load in the healthy man. *Diabetes Metab*, 1986,12:143-148.
 - 15 Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, et al. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care*, 2000,23:171-175.
 - 16 Ascaso JF, Romero P, Real JT, et al. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population. *Med Clin (Barc)*, 2001,117:530-533.
 - 17 Elsammak M, Refai W, Elsayaf A, et al. Elevated serum tumor necrosis factor alpha and ferritin may contribute to the insulin resistance found in HCV positive Egyptian patients. *Curr Med Res Opin*, 2005,21:527-534.
 - 18 Lecube A, Hernandez C, Genesca J, et al. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: a case-control study. *Diabetes Care*, 2006,29:1096-1101.
 - 19 Romero-Gomez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 2006,12:7075-7080.
 - 20 Palacios R, Merchante N, Macias J, et al. Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naive HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*, 2006,11:529-535.
 - 21 Nagao Y, Kawaguchi T, Tanaka K, et al. Extrahepatic manifestations and insulin resistance in an HCV hyperendemic area. *Int J Mol Med*, 2005,16:291-296.
 - 22 Furutani M, Nakashima T, Sumida Y, et al. Insulin resistance/beta-cell function and serum ferritin level in non-diabetic patients with hepatitis C virus infection. *Liver Int*, 2003,23:294-299.
 - 23 Shaheen M, Echeverry D, Oblad MG, et al. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007,75:320-326.
 - 24 Ozdemir A, Yalinbas B, Selamet U, et al. The effect of hepatitis C virus infection on insulin resistance in chronic haemodialysis patients. *Yonsei Med J*, 2007,48:274-280.
 - 25 Valenti L, Pulixi E, Fracanzani AL, et al. TNFalpha genotype affects TNFalpha release, insulin sensitivity and the severity of liver disease in HCV chronic hepatitis. *J Hepatol*, 2005,43:944-950.
 - 26 Durante-Mangoni E, Zampino R, Marrone A, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumour necrosis factor-alpha in chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006,24:1349-1357.
 - 27 Mirandola S, Realdon S, Iqbal J, et al. Liver microsomal triglyceride transfer protein is involved in hepatitis C liver steatosis. *Gastroenterology*, 2006,130:1661-1669.
 - 28 Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol*, 2007,102:570-576.
 - 29 D' Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol*, 2005,100:1509-1515.

- 30 Yu JW, Li SC, Wang GQ. Effects of fatty liver and related factors on the efficacy of combination antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int*, 2006,26:166-172.
- 31 朱斌, 张平, 朱昕红, 等. 血清瘦素水平、胰岛素抵抗与慢性丙型肝炎抗病毒应答的相关性. *中华肝脏病杂志*, 2006, 14: 887-889.
- 32 Mello V, Cruz T, Nuñez G, et al. Peripheral insulin resistance during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon plus ribavirin. *J Med Virol*, 2006, 78: 1406-1410.
- 33 Visnegarwala F, Chen L, Raghavan S, et al. Prevalence of diabetes mellitus and dyslipidemia among antiretroviral naive patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) and HIV-1 compared to patients without co-infection. *J Infect*, 2005, 50: 331-337.
- 34 Romero-Gomez M. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and non-response. *Rev Esp Enferm Dig*, 2006, 98: 605-615.
- 35 Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, et al. Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2001, 35: 279-283.
- 36 Maeno T, Okumura A, Ishikawa T, et al. Mechanisms of increased insulin resistance in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 18: 1358-1363.
- 37 Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*, 2005, 42: 41-46.
- 38 Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, et al. Association between liver fibrosis and insulin sensitivity in chronic hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101: 2752-2759.
- 39 Merchante N, Macias J, Ramayo E, et al. Insulin resistance is not associated with liver fibrosis progression in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Viral Hepat*, 2006, 13: 449-456.
- 40 Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1487-1495.

(收稿日期: 2007-07-20)

(本文编辑: 肖凡)