

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20195233

· 综述 ·

## 慢性乙型肝炎患者糖代谢异常的研究进展

柯 飒, 邓媛媛, 章鑫煦, 向 娟 综述, 刘慧霞 审校

(中南大学湘雅医院老年内分泌科, 湖南 长沙 410008)

**[摘要]** 慢性乙型肝炎(CHB)是由于乙型肝炎病毒(HBV)持续感染引起的肝慢性炎症性疾病。糖代谢异常则是指机体对碳水化合物、蛋白质、脂肪等物质代谢紊乱,导致调节血糖的机制失控,最终发展成为糖尿病。大量研究证实,CHB患者在病毒感染期、肝炎后肝硬化等不同阶段均与糖代谢异常密切相关,本文就近年来相关的研究进展进行综述。

**[关键词]** 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 脂代谢异常; 糖代谢异常; 糖尿病; 胰岛素抵抗

**[中图分类号]** R512.6<sup>+</sup>2 R587.1

### Advances in abnormal glucose metabolism in patients with chronic hepatitis B

KE Sa, DENG Yuan-yuan, ZHANG Xin-xu, XIANG Juan, LIU Hui-xia (Department of Geriatric Endocrinology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

**[Abstract]** Chronic hepatitis B(CHB) is a chronic inflammatory disease of liver caused by persistent infection with hepatitis B virus. Abnormal glucose metabolism refers to the disorder of metabolism of carbohydrate, protein, fat, etc., which leads to the disorder of the regulation of blood sugar and eventually develops into diabetes mellitus. A large number of studies have confirmed that CHB patients are closely related to abnormal glucose metabolism in different stages of viral infection and post-hepatitis cirrhosis, this article reviews the related research progress in recent years.

**[Key words]** chronic hepatitis B; cirrhosis; abnormal lipid metabolism; abnormal glucose metabolism; diabetes mellitus; insulin resistance

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由于乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)持续感染引起的肝慢性炎症性疾病,CHB患者和病毒复制量高的慢性 HBV 感染者是 CHB 的主要传染源,HBV 主要通过母婴、血液及性接触传播<sup>[1-2]</sup>。CHB 在全世界范围内呈流行趋势。据世界卫生组织报道,全世界约有 20 亿人群感染 HBV,其中 2.4 亿人发展为慢性 HBV 感染者,在全球所有肝炎相关性肝硬化及肝癌中,约 30% 由 HBV 感染引起<sup>[2-3]</sup>。我国慢性 HBV 感染的防控形势更加不容乐观,研究<sup>[4]</sup>报道,我国肝硬化和肝细胞癌中,HBV 的感染

比率达 60%~80%。

糖代谢异常是指机体对碳水化合物、蛋白质、脂肪等物质代谢紊乱,导致调节血糖的机制失控<sup>[1]</sup>。糖代谢异常主要包括糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)、空腹血糖调节受损(impaired fasting glucose, IFG)和糖尿病(diabetes mellitus, DM)。糖尿病主要是由于胰岛素分泌缺陷或胰岛素功能障碍引起。国际糖尿病联盟发布的全球糖尿病地图<sup>[5]</sup>显示,糖尿病已经成为一个危及全球的卫生问题,预计到 2045 年,糖尿病患者人数将达到 6.28 亿人。因此,关于糖尿病,糖尿病并发症及其

[收稿日期] 2019-03-29

[作者简介] 柯飒(1992-),男(土家族),湖南省张家界市人,硕士研究生,主要从事糖尿病及其常见代谢内分泌疾病研究。

[通信作者] 刘慧霞 E-mail:lhx900@aliyun.com

合并症的研究也在如火如荼的进行当中。

研究<sup>[3]</sup>显示,在 108 例接受口服葡萄糖耐量实验的 CHB 患者中,36% 患者存在糖耐量减低,37% 患者合并有糖尿病;糖耐量减低患者随访 1 年和 4 年后,糖尿病发生率分别为 4.4% 和 21.2%。主要由于肝是重要的糖代谢器官,CHB 患者常伴有大量肝细胞损伤,肝细胞功能受损使机体糖代谢功能受到影响,从而导致糖代谢紊乱,并最终导致糖尿病<sup>[1]</sup>。本文主要就 CHB 患者合并糖代谢异常的发病机制及代谢特点综述如下。

## 1 肝在糖代谢过程中的作用

糖代谢异常主要包括糖耐量减低、空腹血糖调节受损和糖尿病,一般认为其与机体发生胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)相关<sup>[1]</sup>。胰岛素抵抗指各种原因使胰岛素对葡萄糖摄取和利用效率下降,机体代偿性分泌过多胰岛素而产生高胰岛素血症,维持血糖的稳定<sup>[6]</sup>。肝脏主要通过参与葡萄糖代谢的各种途径,包括糖原生成糖、糖原分解、糖酵解和糖异生,并在其中起到控制作用,在葡萄糖稳态中发挥重要作用。葡萄糖在肝细胞内通过糖酵解氧化为机体提供能量,多余的葡萄糖作为糖原被储存;蛋白磷酸酶 1(protein phosphatase 1, PP1)通过糖原磷酸化酶的去磷酸化,抑制糖原分解,而胰岛素在 PP1 的激活过程中起着至关重要的作用。研究<sup>[7]</sup>发现,肝作为重要的胰岛素作用靶器官,其胰岛素抵抗值高低是向糖尿病发展过程中的重要影响因素。选择性地剔除动物肌肉细胞中的胰岛素受体会导致血脂轻度增加,但不会导致糖代谢异常;而如果剔除肝细胞中的胰岛素受体,则会导致糖耐量显著异常,说明在维持糖代谢稳态方面,肝的胰岛素受体作用大于外周肌肉组织。因此,当肝细胞产生严重胰岛素抵抗时,GSK-3 活性增加及 PP1 活性降低,导致糖原分解增多,血糖稳态被打破,血糖稳态破坏后首先表现为糖耐量减低,然后最终发展为糖尿病。

## 2 慢性 HBV 感染与胰岛素抵抗

研究<sup>[8-9]</sup>发现,CHB 患者的胰腺组织中存在 HBV 颗粒,因此,推测 HBV 可以直接损伤胰腺  $\beta$  细胞,导致胰腺  $\beta$  细胞不能分泌活性胰岛素,产生没有活性的“假性胰岛素”,这些“假性胰岛素”可与活性胰岛素竞争占用细胞受体,与受体结合后不能发

挥正常作用而产生胰岛素抵抗。Mahadeb 等<sup>[10]</sup> 研究显示,胰腺  $\beta$  细胞损伤程度与肝内的 HBV 载量呈正相关;HBV 载量高的胰腺细胞中,其组织液及血液中同时能检测到 HBV。不同基因型 HBV 引起 CHB 合并糖尿病的患者中,以 C 基因型 HBV 在肝细胞中的复制最为活跃,细胞炎症坏死程度最高,且更易形成病毒血症,而加重细胞损伤<sup>[11]</sup>。Shimoda 等<sup>[9]</sup> 研究显示,大量 HBV 感染导致机体免疫功能紊乱,可以产生多种自身免疫抗体攻击肝及胰腺细胞,引起自身免疫性胰腺炎,导致机体产生胰岛素抵抗。研究<sup>[11]</sup> 发现,CHB 合并肝硬化患者胰岛素抵抗值及糖尿病发生率均高于未发生肝硬化的患者,且 HBV 复制水平与胰岛素抵抗相关。肝细胞的胰岛素受体敏感性对糖代谢有非常重大的影响<sup>[12]</sup>。大量肝细胞纤维化可导致胰岛素受体数量及敏感性均显著降低,降低程度可能与持续高血糖状态,以及多种升糖激素逃逸肝的灭活而产生过多等相关<sup>[13]</sup>。

胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate 1, IRS-1)蛋白和胰岛素受体底物 2(insulin receptor substrate 2, IRS-2)蛋白均是胰岛素受体底物家族中的一员,在肝组织中广泛分布,两者表达异常可能会引起胰岛素信号通路障碍<sup>[14]</sup>。我国多项研究<sup>[15-16]</sup> 发现,在 CHB 伴胰岛素抵抗患者的肝组织中 IRS-1 和 IRS-2 蛋白的磷酸化水平下降,可能与慢性 HBV 感染相关;IRS-2 蛋白的磷酸化水平下降,可能会引起 IRS-2/磷脂酰肌醇 3 激酶(PI-3K)信号转导通路障碍,胰岛素受体信号转导减弱,可能是 CHB 患者发生胰岛素抵抗的重要机制之一。近期研究<sup>[17-18]</sup> 支持肝代谢途径中存在特定分区概念,根据不同分区相对于血管的位置,每个肝小叶的肝细胞可分为两个亚群,即上游 PP 群和下游 PV 群。Kubota 等<sup>[19]</sup> 研究发现,肝 IRS-1 和 IRS-2 在肝上游 PP 群及肝下游 PV 群表达的差异分布和改变还可能引起“选择性胰岛素抵抗”,但此种选择性胰岛素抵抗最终引起糖代谢异常的具体机制尚不明确,需进一步验证其对糖代谢的影响。

## 3 慢性 HBV 感染合并肝功能损伤与糖代谢的关系

丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)主要分布于肝细胞质中,少量存在于线粒体中;而天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)存在于心肌细胞和肝细胞的线

粒体中,心肌细胞中含量最高,其次是肝细胞。当肝细胞损伤时,ALT 和 AST 生成增多并进入血液,故血中 ALT 水平升高被认为是肝细胞损伤的指标。研究<sup>[20]</sup>发现,ALT 水平升高和 AST/ALT 比率降低及胰岛素抵抗均呈正相关,但与 AST 水平升高则无明显关联。ALT 水平很大程度上反映了肝炎症坏死的程度,且 ALT 水平升高可以导致肝脂肪变性,致使机体产生严重的胰岛素抵抗,可能与糖尿病的发生直接相关<sup>[21]</sup>。研究<sup>[11, 22]</sup>表明,ALT 水平升高可以增加肾小管糖阈异常的风险,可以加重肾小管损伤,提示 CHB 患者发生糖尿病肾病的可能性较大。因此,密切监测肝酶学指标,对于预防 HBV 患者糖尿病的发生有着重要的意义。

研究<sup>[23]</sup>表明,HBV 可以编码 X 蛋白,X 蛋白可促进外泌体分泌,并可通过外泌体或肝星状细胞上调  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白的表达,而  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白是肝纤维化的重要标志物,因此,认为 HBX 参与了肝纤维化的发展。国内研究<sup>[24]</sup>证实,HBV 还可以通过其编码的 X 蛋白诱导肝细胞衰老;在 HepG2 细胞内过度表达 HBX,衰老细胞染色明显增强,衰老相关蛋白 p53 和 p21 表达量上调,均表明在 HepG2 内过度表达 HBX 可激活细胞内衰老相关蛋白。肝衰老细胞可以释放细胞因子(IL-1、IL-6)等引起肝纤维化,并进展为肝硬化<sup>[25]</sup>。HBV 相关性肝硬化的肝细胞在恢复过程中,需要增殖性胰岛素受体信号传导。HBV 通过激活 NF-E2 相关因子 2 促进胰岛素受体的表达,使得肝细胞中胰岛素受体增加,肝细胞内胰岛素受体增加的同时细胞表面上功能性胰岛素受体减少,导致与胰岛素结合的能力降低<sup>[26]</sup>。该研究认为细胞内胰岛素受体的增加是由感染 HBV 的肝细胞中游离的突触融合蛋白结合蛋白的增加引起的,该结合蛋白阻止了胰岛素受体正确表达于细胞表面,从而加重了胰岛素抵抗,导致糖代谢异常的发生和发展。

#### 4 慢性 HBV 感染合并脂代谢异常与糖代谢异常的关系

肝是脂质如脂肪酸、脂肪、磷脂和胆固醇合成和循环的主要器官。脂肪酸的产生主要有以下四种途径:肝细胞中的脂质从头合成,细胞质内三酰基甘油储存,肝直接吸收脂蛋白残余物的脂肪酸,脂肪释放的血浆非酯化脂肪酸。脂肪酸的氧化和酮体的产生,在脂质代谢中起重要作用<sup>[27]</sup>。研究<sup>[28]</sup>显示,慢

性 HBV 感染在肝细胞中可通过内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激诱导肝脂肪变性、肝硬化。HBV 突变基因组产生了多种突变类型的 HBV 编码蛋白,可以增强感染 HBV 肝细胞的 ER 应激;持续的 ER 应激可以增加肝细胞组织内外甘油三酯含量,导致肝细胞脂代谢异常<sup>[29-30]</sup>。HBV 还可通过上调核酸代谢的中间体(鸟苷、肌苷和尿苷),增加肝胆固醇的积累<sup>[29-30]</sup>。高胆固醇血症患者多伴有肥胖及严重肝细胞脂肪变性,可能导致高甘油三酯及高胆固醇血症患者较一般人群更容易发生糖代谢异常。甘油三酯及胆固醇含量的增加可能与胰岛素抵抗相关,为研究 HBV 感染导致胰岛素抵抗的具体病理生理过程提供了新的思路。

近期有研究<sup>[31]</sup>显示,慢性 HBV 感染诱发肝脂肪变性主要是由于肝脂质水平的改变,特别是多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)的减少,组织中 PUFA 含量的变化还会影响类花生酸的合成,可能进一步促进炎症的发生和脂肪变性。同时,游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)是产生脂毒性的重要介质。研究<sup>[11, 32-33]</sup>显示,CHB 患者肝组织切片中检测到高浓度的 FFA,FFA 具有较强的细胞毒性,可以损伤肝细胞、溶酶体膜,并能促进胰岛  $\beta$  细胞再生,分泌大量胰岛素,抑制胰岛细胞的信号转导,加速胰岛素抵抗的发生。同时葡萄糖和 FFA 又可同时供应能量,脂肪酸水平升高抑制了肝和骨骼肌组织中的葡萄糖摄取和利用,导致血糖进一步升高<sup>[21]</sup>。

#### 5 慢性 HBV 感染相关性糖代谢异常的临床特征及治疗

CHB 患者合并糖代谢异常远期预后较单纯 HBV 感染患者差。研究<sup>[34-35]</sup>表明,合并慢性 HBV 感染的糖尿病患者生存率低于肝硬化非糖尿病患者,慢性 HBV 感染肝硬化糖尿病患者死亡风险是无慢性 HBV 感染肝硬化糖尿病患者的 2.52 倍,即使在只具有糖代谢异常的肝硬化患者(即通过 OGTT 检测到 IGT 或 IFG)中,患者的病死率也明显增加,导致患者死亡的原因 90% 以上是肝硬化的多种并发症。我国研究<sup>[36-37]</sup>显示,HBV 相关性肝硬化合并糖尿病患者的生存率低于没有合并糖尿病的肝硬化患者,糖尿病是影响 HBV 相关性肝硬化患者生存率的一项独立危险因素。研究<sup>[38-39]</sup>表明,CHB 合并糖尿病患者在服用恩替卡韦抗病毒治疗 24 周后,

HBV-DNA 病毒载量下降均大于 2 log,同时胰岛素峰值和空腹血糖明显降低,抗病毒治疗后非酒精性脂肪肝所致胰岛素抵抗也得到明显改善。

慢性 HBV 感染相关性糖尿病患者的糖代谢特点主要表现为<sup>[40-41]</sup>:(1)患者无典型的糖尿病症状,多表现出慢性肝炎的临床症状。(2)多以餐后血糖升高为主,对空腹血糖影响较小。(3)HBV 相关肝硬化患者多伴有高胰岛素血症,与单纯 2 型糖尿病患者相比,高胰岛素血症更加明显,但 C 肽水平可大致正常或下降。对于 CHB 所致糖代谢异常患者,首先需要积极给予抗 HBV 病毒治疗,同时改善肝功能,并定期监测肝功能、HBV-DNA 定量和 AFP 等相关指标;在选择控制血糖的方案时,应避免选择可能加重肝功能损伤的口服降糖药,首选胰岛素控制血糖,在使用胰岛素的过程中严密监测血糖变化,防止低血糖的发生<sup>[41]</sup>;对于合并脂代谢异常及肥胖患者应尽早给予干预。

## 6 小结与展望

综上所述,HBV 可通过直接损伤肝细胞导致肝糖原合成途径、糖酵解途径异常,引起血糖代谢异常;还可以通过直接或间接破坏胰岛  $\beta$  细胞功能导致胰岛素合成及分泌障碍加重胰岛素抵抗等多种途径,引起糖代谢异常,并逐渐进展为糖尿病。对于如何有效预防和降低 CHB 患者进展为肝源性糖尿病,除了积极有效的控制病毒及护肝治疗外,是否存在其他更加有效方法还需进一步研究。同时对于已经出现肝源性糖尿病患者,其血糖、血脂等指标理想水平的控制,也需要更多研究来提供临床指导。

### [参考文献]

[1] 林果为,王吉耀,葛均波. 实用内科学[J]. 15 版.北京:人民卫生出版社,2017.

[2] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版)[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2015,11(3): 1-18.

[3] Lu FM, Zhuang H. Management of hepatitis B in China[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(1): 3-4.

[4] 王威,王海峰,薛飞肖,等. 西安市乙肝患者 HBV 基因型分布及临床相关性指标的研究[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(4): 475-477.

[5] 莫一菲,周健,贾伟平. 国际糖尿病联盟 2012 年全球 2 型糖尿病指南解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2012,4(11): 70-77.

[6] 廖二元. 内分泌代谢病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2012.

[7] Han HS, Kang G, Kim JS, et al. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective[J]. Exp Mol Med, 2016, 48(3): e218.

[8] Kwon SY, Kim SS, Kwon OS, et al. Prognostic significance of glycaemic control in patients with HBV and HCV-related cirrhosis and diabetes mellitus[J]. Diabet Med, 2010, 22(11): 1530-1535.

[9] Shimoda T, Shikata T, Karasawa T, et al. Light microscopic localization of hepatitis B virus antigens in the human pancreas. Possibility of multiplication of hepatitis B virus in the human pancreas[J]. Gastroenterology, 1981, 81(6): 998-1005.

[10] Mahadeb YP, Gruson D, Buyschaert M, et al. What are the characteristics of phenotypic type 2 diabetic patients with low-titer GAD65 antibodies[J]. Acta Diabetol, 2014, 51(1): 103-111.

[11] 黄亚雄. HBV/HCV 相关肝病与糖代谢异常及胰岛素抵抗关系的研究[D]. 衡阳:南华大学,2016.

[12] 左志宇. SND1 在肝细胞中影响胰岛素受体信号通路的研究[D]. 天津:天津医科大学,2016.

[13] Garcia-Compeán D, González-González JA, Lavalley-González FJ, et al. Hepatogenous diabetes: Is it a neglected condition in chronic liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(10): 2869-2874.

[14] Taniguchi CM, Ueki K, Kahn CR. Complementary roles of IRS-1 and IRS-2 in the hepatic regulation of metabolism[J]. J Clin Invest, 2016, 126(11): 4387.

[15] 戴福宏,曾维琼,江萃英. 肝组织胰岛素受体底物 1 表达及其酪氨酸磷酸化与慢性乙型肝炎病毒感染患者胰岛素抵抗的关系[J]. 中国现代医学杂志,2012,22(29): 66-70.

[16] 朱其荣,秦波,黄海,等. 慢性乙型肝炎患者肝组织胰岛素受体底物 2 的表达及其酪氨酸磷酸化的研究[J]. 中国危重病急救医学,2010,22(1): 24-27.

[17] Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(3): 829-838.

[18] Gumucio JJ. Hepatocyte heterogeneity: the coming of age from the description of a biological curiosity to a partial understanding of its physiological meaning and regulation[J]. Hepatology, 1989, 9(1): 154-160.

[19] Kubota N, Kubota T, Kajiwara E, et al. Differential hepatic distribution of insulin receptor substrates causes selective insulin resistance in diabetes and obesity[J]. Nat Commun, 2016, 7: 12977.

[20] 罗亚仙. 谷丙转氨酶、谷草转氨酶的动态变化与代谢综合征关联性研究[D]. 大连:大连医科大学,2017.

[21] Arain SQ, Talpur FN, Channa NA, et al. Serum lipid profile as a marker of liver impairment in hepatitis B cirrhosis patients[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 51.

[22] Wong VW, Wong GL, Tsang SW, et al. Metabolic and histo-

- logical features of non-alcoholic fatty liver disease patients with different serum alanine aminotransferase levels[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(4): 387-396.
- [23] Feng GX, Li J, Yang Z, et al. Hepatitis B virus X protein promotes the development of liver fibrosis and hepatoma through downregulation of miR-30e targeting P4HA2 mRNA[J]. *Oncogene*, 2017, 36(50): 6895-6905.
- [24] 熊莹晖, 傅永明, 周鹏程, 等. 乙型肝炎病毒 X 蛋白在促进肝细胞衰老中的作用[J]. *中国感染控制杂志*, 2018, 17(7): 571-576.
- [25] 林羨屏, 王小众. 肝纤维化相关因子及其作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(11): 1037-1043.
- [26] Barthel SR, Medvedev R, Heinrich T, et al. Hepatitis B virus inhibits insulin receptor signaling and impairs liver regeneration via intracellular retention of the insulin receptor[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(21): 4121-4140.
- [27] Nguyen P, Leray V, Diez M, et al. Liver lipid metabolism[J]. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2008, 92(3): 272-283.
- [28] Sasako T, Ohsugi M, Kubota N, et al. Hepatic Sdf2l1 controls feeding-induced ER stress and regulates metabolism[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 947.
- [29] Li YJ, Zhu P, Liang Y, et al. Hepatitis B virus induces expression of cholesterol metabolism-related genes via TLR2 in HepG2 cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(14): 2262-2269.
- [30] Peet DJ, Turley SD, Ma W, et al. Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR alpha[J]. *Cell*, 1998, 93(5): 693-704.
- [31] Simillion C, Semmo N, Idle JR, et al. Robust regression analysis of GCMS data reveals differential rewiring of metabolic networks in hepatitis B and C patients[J]. *Metabolites*, 2017, 7(4), pii: E51.
- [32] Zhang Q, Kong X, Yuan H, et al. Mangiferin improved palmitate-induced-insulin resistance by promoting free fatty acid metabolism in HepG2 and C2C12 cells via PPAR $\alpha$ : mangiferin improved insulin resistance[J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 2052675.
- [33] 艾冬华. 脂肪肝患者血尿酸水平、胰岛素抵抗及糖脂代谢紊乱的研究[J]. *宁夏医科大学学报*, 2013, 35(10): 1145-1147.
- [34] Berman K, Tandra S, Forssell K, et al. Incidence and predictors of 30-day readmission among patients hospitalized for advanced liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(3): 254-259.
- [35] Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, et al. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*, 2014, 60(3): 823-831.
- [36] 王佳勇, 张维斌, 于天月, 等. 糖尿病对乙型肝炎肝硬化患者生存状况的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(22): 113-116.
- [37] 杨玲玲, 何金秋, 张雪珍. 乙型肝炎肝硬化合并 2 型糖尿病预后分析[J]. *中华传染病杂志*, 2016, 34(1): 10-14.
- [38] 周晶, 王海珍, 李月翠, 等. 恩替卡韦对改善慢性乙型肝炎肝源性糖尿病胰岛素抵抗的临床价值[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(8): 618-620.
- [39] 朱礼尧, 周建, 冯伟广, 等. 恩替卡韦治疗单纯慢性乙型肝炎和合并非酒精性脂肪性肝病患者的效果比较[J]. *中华传染病杂志*, 2016, 34(6): 362-363.
- [40] 骆成林, 马春涛, 王少峰. 肝源性糖尿病的 C 肽、胰岛素水平与肝功能的相关性研究[J]. *安徽医药*, 2016, 20(2): 348-349.
- [41] 崔祖丽. 肝源性糖尿病治疗体会[J]. *中国微生态学杂志*, 2010, 22(3): 273-274.

(本文编辑:孟秀娟、左双燕)

**本文引用格式:**柯飒, 邓媛媛, 张鑫煦, 等. 慢性乙型肝炎患者糖代谢异常的研究进展[J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(7): 696-700. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20195233.

**Cite this article as:** KE Sa, DENG Yuan-yuan, ZHANG Xin-xu, et al. Advances in abnormal glucose metabolism in patients with chronic hepatitis B [J]. *Chin J Infect Control*, 2019, 18(7): 696-700. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20195233.