论著

初治基因 1 型合并胰岛素抵抗的慢性丙型肝炎患者，在聚乙二醇干扰素联合利巴韦林标准治疗的基础上加用二甲双胍治疗的研究

Treatment of Insulin Resistance with Metformin in Naïve Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients Receiving Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin

Manuel Romero-Gómez,[1] Moisés Diago,[2] Raúl J. Andrade,[3] José L. Calleja,[4] Javier Salmerón,[5] Conrado M. Fernández-Rodríguez,[6] Ricard Solà,[7] Javier García-Samaniego,[8] Juan M. Herrerías,[9] Manuel De la Mata,[10] Ricardo Moreno-Otero,[11] Óscar Nuñez,[12] Antonio Olveira,[13] Santiago Durán,[14] and Ramón Planas,[14] on behalf of the Spanish TRIC-1 (Treatment of Resistance to Insulin in Hepatitis C Genotype 1) group

宋广军 译　魏来 审校

在慢性丙型肝炎患者中，胰岛素抵抗影响着持续病毒学应答 (SVR)，为明确在标准抗病毒治疗的基础上加用二甲双胍能否改善 SVR，我们设计了一项前瞻性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床药物试验研究，该项研究是在西班牙的 19 所医院完成的，共连续纳入 123 例基因 1 型合并胰岛素抵抗的慢性丙型肝炎患者。入选的患者被随机分配入两组，两组患者均接受聚乙二醇干扰素 α-2a(180 μg/ 周) 联合利巴韦林 (1000-1200 mg/ 天) 抗病毒治疗 48 周，在此基础上一组患者接受二甲双胍治疗 (A 组 ; n=59)，另一组患者给予安慰剂 (B 组; n=64)，主要的研究终点为 SVR，次要的研究终点为治疗第 12 周、第 24 周及第 48 周病毒学清除率及治疗第 24 周后胰岛素抵抗指数 HOMA 值的变化。在基线水平两组未见显著性差异。在意向 - 治疗分析中，A 组和 B 组 SVR 的获得率分别为 53%、42% (*P*=NS)，在亚组分析中，接受二甲双胍治疗的女性患者 SVR 的获得率高于安慰剂组，A 组、B 组分别为 58% (15/26)、29% (8/28)(*P*=0.03)，在符合方案分析中 (PPA，n=101)，A 组、B 组 SVR 的获得率分别为 67%、49% (*P*=0.06)，在女性患者中，在治疗前 12 周病毒学滴度的下降幅度，二甲双胍治疗组大于安慰剂组，下降幅度分别为 -4.88(1.18) 和 -4.0(1.44)(*P*=0.021)，然而在男性患者中病毒学滴度的下降幅度未见显著性差异。三联药物治疗患者耐受良好，有腹泻症状的患者在 A 组多见，A 组、B 组的发生率分别为 34%、11% (*P*<0.05)。结论: 在聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗的基础上加用二甲双胍治疗是安全的，而且能提高患者胰岛素的敏感性。尽管本项研究的两组患者在统计学上未见显著性差异，但加用二甲双胍治疗的女性患者 SVR 的获得率得到显著提高。(HEPATOLOGY 2009;50:1702-1708.)

丙型肝炎严重的影响着人类的健康，然而，目前的治疗措施能使超过半数的感染者获得持续性应答。与治疗无应答有关的因素包括病毒的基因型为 1 型、高病毒载量、进展性肝纤维化及胰岛素抵抗等 [1]。当患者胰岛素敏感性下降时，持续病毒学应答 (SVR) 的获得率下降 [1,2]，同样，空腹血糖调节受损也与 SVR 的获得率下降独立相关 [3]。目前认为丙型肝炎病毒 (HCV) 本身促进了胰岛素抵抗，当清除 HCV 后，随着胰岛素抵抗的改善，患者发生血糖异常及糖尿病的危险性也随之下降 [1,3,4]。HCV 通过其分泌的一些蛋白质促进胰岛素受体底物 1 的降解，导致胰岛素抵抗 [5]。表达 HCV 核心蛋白的转基因鼠有胰岛素

Abbreviations: HCV, hepatitis C virus; HOMA, homeostasis model assessment; IR, insulin resistance; PPA, per protocol analysis; PPAR-, peroxisome proliferatoractivated receptor-gamma; SD, standard deviation; SVR, sustained virological response.

From the [1]Unit for the Clinical Management of Digestive Diseases and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERHD), Hospital Universitario de Valme, Sevilla, Spain; [2]Hepatology Section, Hospital General de Valencia, Spain; [3]Hepatology Unit and CIBEREHD, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain; [4]Digestive Diseases Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, Spain; [5]Digestive Disease Service and CIBEREHD, Hospital San Cecilio, Granada, Spain; [6]Gastroenterology Unit, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Spain; [7]Hepatology Section, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; [8]Gastroenterology Service and CIBEREHD, Hospital Carlos III, Madrid, Spain; [9]Gastroenterology Service, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain; [10]Hepatology Section and CIBEREHD, Hospital Universitario Reina Sofia, Córdoba, Spain; [11]Digestive Diseases Service and CIBEREHD, Hospital de la Princesa, Madrid, Spain; [12]Hepatology Unit, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain; [13]Gastroenterology Service, Hospital La Paz, Madrid, Spain; [14]Gastroenterology and Hepatology Unit and CIBEREHD, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain.

Received June 18, 2009; accepted July 18, 2009.

Supported by a non-restrictive grant from Roche Farma SA.

Presented at the 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Diseases, October 31 to November 4, 2008, San Francisco, CA.

抵抗和脂肪变性发生[6]。HCV 导致宿主胰岛素抵抗及脂肪变性，与 HCV 的适应性提高有关[7]，似乎是 HCV 抵抗宿主病毒清除的一种保护机制。生活方式的改变、多运动、饮食调节及胰岛素增敏剂的应用能改善患者的胰岛素抵抗。二甲双胍是一口服的双胍类药物，主要通过抑制过高的肝葡萄糖输出、提高肌肉组织对葡萄糖的摄取等途径降低血糖及胰岛素分泌，改善患者的血脂[8]。双胍类药物能改善患者的胰岛素抵抗，因此，我们认为基因 1 型合并胰岛素抵抗的慢性丙型肝炎患者，在标准治疗的基础上加用二甲双胍可能会提高患者 SVR 的获得率。

研究对象及方法

研究对象

入选标准为：年龄≥ 18 岁；HCV 基因型为 1 型 (应用 INNO-LIPA 测定)；血清 HCV RNA 定量测定及丙氨酸氨基转移酶升高 6 个月以上；无糖尿病；胰岛素抵抗指数 HOMA 值 >2(见表 1)。肝穿刺组织活检并不是必须的。肝纤维化程度可通过 Sydney 指数计算获得 (非创伤性预测患者肝纤维化的程度，Sydney 指数基于一个数学公式，需要的指标包括年龄、血浆胆固醇水平、天冬氨酸氨基转移酶水平、酒精的摄入量及 HOMA 指数[9]，这个预测模型已经在西班牙的慢性丙肝患者中得到确认)[10]。患有其他肝病的患者、有应用聚乙二醇干扰素或利巴韦林禁忌症的患者及先前接受过抗病毒治疗的患者不能入选。

研究设计

入选的患者随机分配入一项前瞻性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床药物试验 (Clinical-Trials.gov 已注册，#NCT00546442)。该项研究在西班牙 19 个中心进行，每个中心都得到了伦理学委员会的批准。每个入选的患者都签署入选知情同意书。入选的患者按 1：1 的比例被随机分配入两组，两组患者均接受聚乙二醇干扰素 α-2a(派罗欣；Roche Farma, Madrid, Spain)180 μg 每周一次联合利巴韦林 1000-1200 mg/ 天抗病毒治疗 48 周，在此基础上一组患者在第一个月接受二甲双胍 425 mg 每天三次治疗，后从第 4 周到第 48 周接受二甲双胍 850 mg 每天三次治疗 (A 组；n=59)，另一组患者给予安慰剂 (B 组；n=64)。治疗结束后随访 24 周，以进一步确定患者是否获得 SVR。

表 1. 两组患者的基线指标比较

基线指标	A 组	B 组	*P*
年龄，岁	47.1(8.5)	47.7(8.9)	0.69
女性	26/59	28/64	0.97
HOMA-IR	4.31(2.24)	4.42(2.62)	0.78
病毒载量 (log_{10})	6.33(0.73)	6.48(0.76)	0.28
高病毒载量 , >400,000 IU/mL)	54/59(92%)	58/64(91%)	0.95
肝纤维化程度；Sydney 指数	0.44(0.27)	0.46(0.32)	0.75
体重 , kg	78.7(14.6)	83.0(18.3)	0.16
ALT, U/L	90.1(69.4)	98.7(85.3)	0.54
AST, U/L	58.4(41.8)	66.5(60.5)	0.43
GGT, U/L	65.1(54.2)	84.2(72)	0.12
血小板 , $\times 10^3/\mu L$	219(54)	213(54)	0.58
胆固醇 , mg/dL	171(27)	178(39)	0.26

数据以均值 (标准差) 的形式表示。

实验室分析

收集空腹 (禁食 12 小时以上) 血样作常规分析，常规分析包括氨基转移酶类 (丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶)、碱性磷酸酶、γ- 谷氨酰转肽酶、血小板、血糖、胆固醇及甘油三酯。所有研究对象抗 -HCV 阳性 (应用 EIA3 [Abbott Laboratories, Chicago, IL] 检测) 且血清 HCV RNA 均为阳性。乙型肝炎表面抗原、乙型肝炎核心抗体、人类免疫缺

Address reprint requests to: Manuel Romero-Go'mez, M.D., Ph.D., UCM Digestive Diseases and CIBERHD, Hospital Universitario de Valme, Universidad de Sevilla, Avda de Bellavista s/n, 41014 Sevilla, Spain. E-mail: mromerogomez@us.es; fax: (+34)-955-01-58-99.

Copyright © 2009 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI 10.1002/hep.23206

Potential conflict of interest: M.R.-G.: consulting fees from Roche, Novartis, Bristol-Myers Squibb, AstraZenenca; lecture fees from Roche, Schering-Plough, Novartis, Bristol-Myers Squibb; unrestricted research grant support from Roche, Schering-Plough, Gilead; M.D.: consulting fees from Roche and Novartis; lecture fees from Roche, Schering-Plough, Novartis, Bristol-Myers Squibb; R.J.T.: consulting fees from Schering-Plough, Madaus, Novartis, Bristol-Myers Squibb; lecture fees from Roche, Schering-Plough, Novartis, Janssen, Bristol-Myers Squibb; grant support from Roche, Schering-Plough, SAE Consortium; J.L.C.: consulting fees from Roche, Novartis, Bristol-Myers Squibb; grant support from Roche, Schering-Plough, Gilead; J.S.: consulting fees from Novartis, Bristol-Myers Squibb, Schering-Plough; grant support from Roche; C.M.F.-R.: consulting fees from Schering-Plough, Roche-Farma, Bristol-Myers Squibb; lecture fees from Schering-Plough, Roche-Farma, Bristol-Myers Squibb; grant support from Roche-Farma and Schering-Plough; R.S.: consulting fees from Roche, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Sigma-Tau, Gilead; lecture fees from Roche, Schering-Plough, Gilead, Novartis, Bristol-Myers Squibb; grant support from Roche, Gilead; J.G.-S.: consulting fees from Roche, Bristol-Myers Squibb, Novartis; lecture fees from Roche, Gilead Sciences; grant support from Roche and Gilead Sciences; J.M.H.: consulting fees from AstraZeneca and lectures from Roche Farma; M.D.l.M.: consulting fees from Schering-Plough; grant support from Roche; R.M.-O.: consulting and grants from Roche-Farma and Schering-Plough; S.D.: Consulting fees from Novo-Nordisk, Lilly, Boheringher Ingelheim, AstraZeneca; lecture fees from MSD, Servier, Roche-Farma, Novo-Nordisk and Lilly; R.P.: consulting fees from Roche-Farma, Novartis, Bristol-Myers Squibb; lecture fees from Gilead, Roche-Farma, Novartis, and Bristol-Myers Squibb; grant support from Gilead and Roche-Farma.

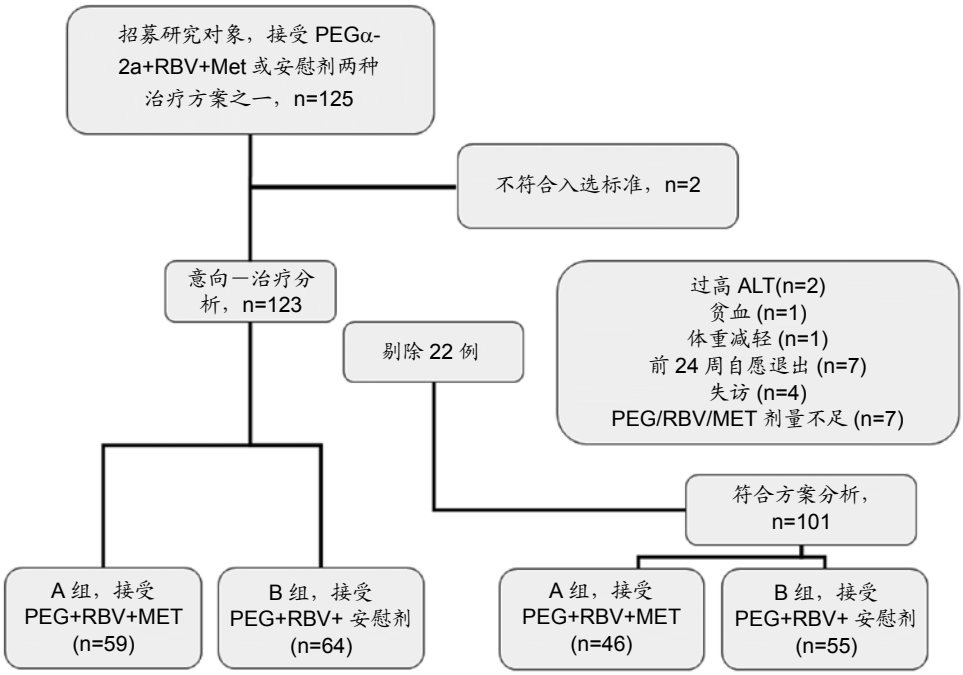

图 1. 研究流程

陷病毒抗体均采用目前商业上通用的试剂盒检测，所有研究对象乙型肝炎表面抗原、人类免疫缺陷病毒抗体均为阴性。血清胰岛素水平通过自动分析仪 Elecsys 1010/2010(Elecsys Modular Analytics E170；Roche, Basel, Switzerland) 应用电化学发光免疫法测定。血乳酸盐水平应用目前商业上通用的试剂盒测定 (Immulite Diagnostic Products, Los Angeles, CA)。胰岛素抵抗指数利用空腹葡萄糖和空腹胰岛素数据依据 HOMA 模型数学公式计算得出，HOMA 模型数学公式：HOMA 胰岛素抵抗指数 = 空腹胰岛素水平 (mIU/L)× 空腹血糖水平 (mmol/L)/22.5。

有效性评价

主要的研究终点为 SVR，SVR 定义为治疗结束后 24 周血清 HCV RNA 仍检测不到 (<10 IU/mL)。

次要的研究终点为：(1) 治疗的第 12 周、第 24 周及第 48 周病毒学清除率 (HCV RNA<10 IU/mL)；(2) 治疗 24 周后胰岛素抵抗指数 HOMA 值的变化。病毒学突破定义为在治疗第 24 周 HCV RNA 测不到的患者，在治疗结束之前 HCV RNA 又能被测到。病毒学复发定义为在治疗第 48 周 HCV RNA 测不到的患者，在随访期间 HCV RNA 又能被测到。

安全性评价

安全性通过治疗第 4、8、12、24、48 及 72 周的临床检查及实验室检测进行评价。在处理严重药物临床事件或实验室异常指标时可逐步减少聚乙二醇干扰素 α-2a、利巴韦林及二甲双胍的剂量。

统计分析

二甲双胍改善胰岛素抵抗后能提高 SVR 的获得率 28%[1]，根据以上的假设估计样本量的大小。估计研究对象的数量为 124 例，10% 的失访率计算在内，Ⅰ型误差 0.05，Ⅱ型误差 0.2(Fisher's 精确双向检验)。

意向 - 治疗分析包括所有的 123 例入选的患者，符合方案分析 (PPA) 包括 101 例入选的患者。从 PPA 中剔除的患者，因接受派罗欣的剂量低于总治疗剂量及疗程 80% 的有 9 例，因接受利巴韦林的剂量低于总治疗剂量及疗程 80% 的有 4 例，因平均每天二甲双胍摄入量低于原定剂量 50% 的 (1275 mg/ 天) 有 9 例 (见图 1)。所有资料均在 Window 操作系统下应用 SPSS 15.0 进行分析。两组间进行比较时应用 Mann-Whitney *U* 检验、*t* 检验、卡方检验或 Fisher's 精确检验。在多元统计分析中采用 logistic 回归分析 (后退法筛选变量)。

资金及研究支持

该项研究是由罗氏公司以非限制性授权的方式资助，资助方未参与资料的收集、评价、论文的书写及发表方面的决策。该项临床药物试验由主要研究者

(M.R.-G.) 及组成 TRIC-1 组的研究者一起设计的。临床资料的收集由 p-value S.A. (Sevilla, Spain) 及其他的学院研究者完成，该项研究的发起者尚存有这些临床资料的副本。主要研究者 (M.R.-G.) 及 p-value S.A. 完成了统计学分析并保证资料的完整性和完全性。

结果

最初招募的 125 例患者中，有 123 例被随机分配入组，至少接受一种治疗药物，2 例患者因未符合所有的标准而被排除 (一例已经开始应用二甲双胍治疗，另一例被发现感染了其他基因型的病毒)。在临床试验入组时，两个治疗组在研究对象的年龄、性别构成及其他变量均具有可比性 (见表 1)。

病毒学应答

在意向 - 治疗分析中 (n=123)，病毒学清除率，在 A 组和 B 组分别为：第 12 周，54%(32/59)、48%(31/64)；第 24 周，75%(45/59)、75%(48/64)；第 48 周，71%(42/59)、63%(40/64)；第 72 周 (即 SVR 的获得率)，53%(31/59)、42%(27/64)。病毒学突破的发生率在接受安慰剂组 17%(8/48) 略高于应用二甲双胍治疗组 7%(3/45)，但在统计学上无显著性差异。复发的发生率在两组中相近：A 组 11/59(19%)；B 组 12/64(19%)，*P*=0.98。

在 PPA 分析中 (n=101), 病毒学清除率 , 在 A 组和 B 组分别为：第 12 周，67%(31/46)、53%(29/55)，*P*=0.13；第 24 周，96%(44/46)、78%(43/55)，*P*=0.01；第 48 周，91%(42/46)、69%(38/55)，*P*<0.01；第 72 周，67%(31/46)、49%(27/55)，*P*=0.06。

亚组分析

在女性患者中 (n=54)，在 A 组聚乙二醇干扰素 α-2a 联合利巴韦林并加用二甲双胍治疗，SVR 的获得率为 58%(15/26)，是 B 组的 2 倍 (29%，8/28，*P*=0.03)(见图 2)。在女性患者中，在治疗前 12 周病毒学滴度的下降幅度应用二甲双胍治疗组大于应用安慰剂组 (均值 [标准差]，-4.88[1.18] vs -4.0[1.44]，*P*=0.02)，然而在男性患者中病毒学滴度的下降幅度未见显著性差异。而且，在应用二甲双胍治疗的女性患者中，未观察到病毒学突破病例 (在治疗 24 周 HCV RNA 测不到的女性患者 [n=41]，在 B 组有 4/20 患者发生了病毒学突破，而在 A 组中未观察到病毒学突破病例，*P*=0.05)。

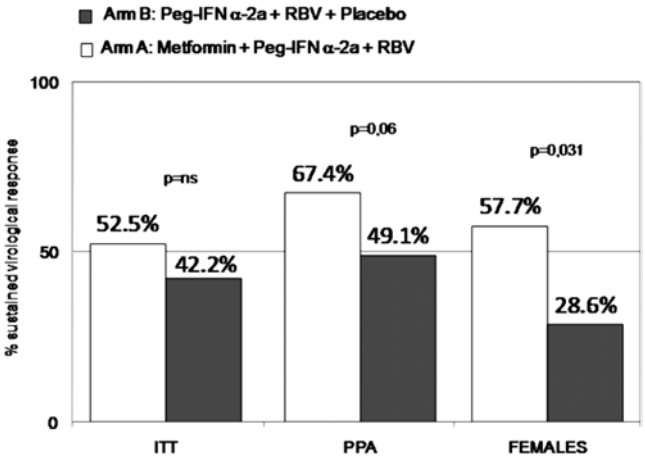

图 2. 意向 - 治疗分析 (ITT)、符合方案分析 (PPA) 及女性患者 (FEMALES) 亚组分析随机接受二甲双胍 + 聚乙二醇干扰素 + 利巴韦林的患者和安慰剂 + 聚乙二醇干扰素 + 利巴韦林的患者病毒清除率的比较。SVR 定义为治疗结束后 24 周血清 HCV RNA 仍检测不到 (<10 IU/mL)。

胰岛素抵抗的变化

接受二甲双胍治疗的患者 HOMA 指数的下降幅度显著大于服用安慰剂的患者。在 A 组 HOMA 指数从 4.3(2.2) 下降至 2.6(1.7)，在 B 组 HOMA 指数从 4.6(2.7) 下降至 3.8(2.1)，*P*=0.001。然而，在体重的下降方面两组未见显著性差异。截止随访结束，在女性患者中接受二甲双胍治疗者体重平均下降 1.3 kg(标准差 5.4 kg)，服用安慰剂者体重平均下降 1.1 kg(标准差 5.6 kg)，*P*=NS；在男性患者中接受二甲双胍治疗者体重平均下降 1.1 kg(标准差 6.1 kg)，服用安慰剂者体重平均下降 0.9 kg(标准差 5.5 kg)，*P*=NS。体重的变化并没有影响 SVR. 在治疗的 24 周 HOMA 指数低于 2 的患者在 A 组中更多见，A 组中占 55%，B 组中占 14%，这一结果与更高的 SVR 获得率有关 (见下文)。

SVR 的预测因素

在单变量分析中，基线的高病毒学载量 (6.52[0.73] vs 6.28[0.75]$\log_{10}$HCV RNA, *P*=0.08)、计算得出的肝纤维化程度 (非创伤性的 Sydney 指数 , 0.52[0.32] vs 0.38[0.25], *P*=0.01) 与治疗无应答有关。在治疗的过程中，治疗第 12 周 HCV RNA 的下降幅度分别为 3.04(1.65) vs 1.11(0.35)$\log_{10}$HCV RNA(*P*=0.0001)。治疗第 24 周 HOMA 的下降幅度与持续病毒学应答有关，具体结果为在治疗第 24 周胰岛素抵抗指数 HOMA 值低于 2 的患者有 68%(19/28) 获得 SVR，而高于 2 的患者仅有 45%(25/56) 获得 SVR(*P*=0.05)。

表 2. 与 SVR 有关的宿主或病毒本身的因素的单变量及多变量分析

	单变量分析			多变量分析 , logistic 回归分析 (后退法筛选变量)	
指标	Non-SVR	SVR	*P*	危险比 (95% 可信区间)	*P*
基线病毒载量，log_{10}	6.52 (0.73)	6.28 (0.75)	0.08	0.71 (0.39–1.29)	0.22
HOMA-IR	4.61 (2.7)	4.1 (2.1)	0.24	1.07 (0.86–1.34)	0.82
体重，kg	80.5 (18)	81.5 (12.2)	0.75	1.05 (065–1.45)	0.56
年龄，岁	48.2 (9.2)	46.5 (8.2)	0.30	1.01 (0.96–1.08)	0.77
Sydney 指数	0.52 (0.32)	0.38 (0.25)	0.01	0.77 (0.04–15.5)	0.86
第 12 周病毒载量，log_{10}	3.04 (1.65)	1.11 (0.35)	0.0001	0.15 (0.07–0.34)	0.0001
性别					
男性	34/69 (49%)	35/69 (51%)	0.37	0.79 (0.33–1.86)	0.93
女性	31/54 (57%)	23/54 (43%)			
治疗组					
A 组	28/59 (47%)	31/59 (53%)	0.25	1.51 (0.66–3.43)	0.25
B 组	37/64 (59%)	27/64 (42%)			
第 24 周 HOMA 值					
≤2	9/28 (32%)	19/28 (68%)	0.045	1.12 (0.84–1.49)	0.43
>2	31/56 (56%)	25/56 (45%)			

数据以均值 (标准差) 或危险比 (95% 可信区间) 的形式表示

Logistic 回归分析 (后退法筛选变量) 显示，与 SVR 有关的独立变量为治疗第 12 周 HCV RNA 水平 (危险比 0.15，95% 可信区间 0.07-0.34，见表 2)。

安全性

报告的不良事件及严重不良事件的发生率在两组患者中是相近的。报告的不良事件多为干扰素治疗典型的副反应，包括疲乏、头痛、失眠及肌肉酸痛。在 A 组发生腹泻的患者比安慰剂组多见 (36% vs 11%，*P*<0.05)，然而，腹泻的严重程度较轻，患者能够耐受，并没有因此导致患者的脱落。在两组中均有 2 例患者因药物的副反应而中止研究 (见表 2)。在 A 组中有 37% 的患者二甲双胍的剂量进行了调整，在 B 组中有 38% 的患者安慰剂的剂量进行了调整，在药物调整方面两组无显著性差异 (*P*=NS)。在治疗的过程中密切监测患者血清乳酸的变化，未发现乳酸性酸中毒或高乳酸血症的患者。

讨论

聚乙二醇干扰素 α-2a、利巴韦林、二甲双胍三者的联合治疗，患者的耐受情况良好，使 50% 以上患者胰岛素抵抗得到改善，使基因 1 型、胰岛素抵抗指数 HOMA 值大于 2 的慢性丙型肝炎患者 SVR 的获得率提高约 10%，这可能与接受二甲双胍治疗的患者病毒学突破的发生率较低有关，在治疗第 24 周两组对治疗的反应及复发的发生率是相近的。然而，在 PPA 分析中，在治疗的第 24、48 周，接受二甲双胍治疗组的病毒学清除率显著高于安慰剂组，推断在接受二甲双胍治疗的患者聚乙二醇干扰素 α-2a 联合利巴韦林有更好的抗病毒疗效。尽管将 SVR 的获得率提高 10%(临床上相关的数据)，但在统计学上并没有显著性差异，这可能，至少部分可能与样本容量大小的计算导致的Ⅱ类误差有关。在意向 - 治疗分析中显示二甲双胍有提高 SVR 获得率的趋势，在 PPA 分析中 SVR 的获得率在接受二甲双胍治疗组显著高于安慰剂组，女性患者的亚组分析结果强烈支持二甲双胍能提高 SVR 获得率。样本的计算与统计分析是基于我们能够得到的现实数据资料，对该项研究的进一步分析发现，样本量不够大可能是导致两组在统计学上没有显著性差异的原因。二甲双胍是口服的双胍类药物，广泛应用于 2 型糖尿病的控制与治疗，通过抑制肝脏葡萄糖的输出、提高胰岛素介导的葡萄糖的利用、降低脂肪酸氧化物及极低密度脂蛋白的合成等途径控制血糖 [11]。在丙型肝炎病毒复制过程中，核心蛋白促进非褶皱蛋白反应，导致内质网和线粒体功能失常 [12,13]，通过多种机制导致促进胰岛素受体底物 -1 的降解，因基因型的不同而有所差异，其中包括氧化应激、下调 PPAR 的表达及提

高肿瘤坏死因子的表达。在基因 1 型的患者，钠巴霉素的哺乳动物靶点诱导了胰岛素受体底物 -1 的降解，在基因 3 型的患者通过抑制细胞信号通路 7 及过氧化物酶体增生物激活受体 -γ(PPAR-γ) 促进胰岛素受体底物 -1 的降解。二甲双胍通过促进胰岛素与其受体的结合及主要通过 STK11(原来命名为 LKB1) 激活的腺苷磷酸活化蛋白激酶的磷酸化作用提高胰岛素受体的磷酸化及酪氨酸激酶的活性改善胰岛素抵抗 [14,15]，因此，二甲双胍可用于慢性丙型肝炎合并胰岛素抵抗患者的治疗。在先前治疗无应答的 5 例患者中，有关吡格列酮的研究显示，吡格列酮对病毒学应答及胰岛素的敏感性均没有改善 [16]。在初治的患者，吡格列酮与聚乙二醇干扰素 α-2b、利巴韦林联合治疗，使患者的胰岛素敏感性及肝脏脂肪变性均得到改善 [17]。Elgouhari[18] 等研究显示上述的联合治疗改善了患者治疗前 4 周及治疗结束时的病毒学应答的动力学，而不是 SVR[18]，由于样本量较小 (n=40) 未进行下一步更详尽的分析及未与本项研究进行比较。然而，在慢性丙型肝炎的患者胰岛素增敏剂的作用机制似乎与二甲双胍不同，且与病毒的基因型有关。二甲双胍能改善基因 1 型慢性丙型肝炎患者的胰岛素敏感性，理论上讲，PPAR-γ 激动剂能改善基因 3 型 HCV 感染者胰岛素的敏感性，因为在这些患者中胰岛素敏感性的下降是 PPAR-γ 活性下降的结果。二甲双胍应该作为首选，因为它直接作用于肝脏，而 PPAR-γ 激动剂作用于周围组织，上述的研究结果能否被应用于临床实践中，还需要进一步大规模的不同基因型的慢性丙型肝炎患者及应用不同胰岛素增敏剂的前瞻性研究进一步证实。

本项研究显示，在女性患者中，二甲双胍显著提高了 SVR 的获得率。在慢性丙型肝炎治疗的研究中，尚未见与性别有关的治疗效果差异的报道。自发的病毒清除在女性患者中比在男性患者多见 [19]，然而，性别差异对慢性丙型肝炎的临床病程或 SVR 的获得率的影响尚未见报道。一些弱的临床证据支持性别差异对二甲双胍治疗疗效的影响，其中包括：(1) 代谢综合征的病理生理学及糖尿病的并发症在不同的性别间有差异，且维生素 K 的补充在男性能改善胰岛素抵抗，在女性则不能 [20]；(2) 二甲双胍的一些治疗效果似乎与性别有关，例如，二甲双胍使女性在短期内体重的下降幅度大于男性，但这些差异在糖尿病患者中并没有观察到 [21,22]；(3)STK11(原来命名为 LKB1) 在二甲双胍治疗的敏感性方面发挥重要的作用 [23]，且一些基因的突变对临床的影响也是与性别有关的，例如，Peutz-Jegher 综合征患者恶性肿瘤发生的危险性 [24]。在女性患者，加用二甲双胍治疗可使患者治疗第 12 周 HCV RNA 的下降幅度加大，病毒学突破的发生率降低。在女性患者中，二甲双胍能增强聚乙二醇干扰素联合利巴韦林的抗病毒活性，本研究的研究结果支持这一假说。是 STK11 的基因突变还是一些未知的因素例如雌激素等与二甲双胍增强聚乙二醇干扰素联合利巴韦林抗病毒活性有关，尚需进一步研究。

有两个双胍类药物 (苯乙双胍和丁福明) 因在应用过程中出现乳酸性酸中毒严重的副反应，而被临床所弃用。尽管在应用二甲双胍治疗的过程中有乳酸性酸中毒病例的报道，近期一篇系统性的综述提示，在无应用二甲双胍禁忌症的患者，应用二甲双胍治疗并没有发生乳酸性酸中毒的危险 [25]。在本研究中，在治疗过程中监测患者血乳酸水平，没有发现乳酸性酸中毒或高乳酸血症的患者。二甲双胍可能与轻度腹泻有关，患者能够耐受，且没有患者因为这一项不良反应从本研究中脱落。因此，二甲双胍与聚乙二醇干扰素、利巴韦林联合应用于慢性丙型肝炎的治疗是安全的，也是为患者所耐受的。肝功能异常患者应用二甲双胍治疗的禁忌症需进一步评价。

在我们的研究中，二甲双胍能改善胰岛素的敏感性，超过半数的患者在治疗第 24 周胰岛素抵抗指数 HOMA 值达到低于 2 的水平，这一研究结果也与获得 SVR 的可能性有关。然而，二甲双胍诱导的胰岛素敏感性的改善并不是该种药物的唯一作用，二甲双胍提高聚乙二醇干扰素联合利巴韦林抗病毒活性的机制需要进一步研究。

总之，基因 1 型合并胰岛素抵抗的慢性丙型肝炎患者加用二甲双胍治疗，能提高患者胰岛素的敏感性，而且也是安全的，在治疗第 24 周胰岛素抵抗指数 HOMA 值低于 2 的患者，SVR 的获得率得到提高，特别是女性患者在本研究中 SVR 的获得率加倍。

参考文献

1. Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitisCpatients. Gastroenterology 2005;128:636-641.
2. Poustchi H, Negro F, Hui J, Cua IH, Brandt LR, Kench JG, et al. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. J Hepatol 2008;48:28-34.
3. Romero-Gómez M, Fernaʹndez-Rodrıʹguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response

to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. J Hepatol 2008;48:721-727.
4. Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Friedman JE, Sanyal AJ. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. HEPATOLOGY 2008;47:2127-2133.
5. Pazienza V, Clément S, Pugnale P, Conzelman S, Foti M, Mangia A, et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. HEPATOLOGY 2007;45:1164-1171.
6. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. Gastroenterology 2004;126:840-848.
7. Boulant S, Targett-Adams P, McLauchlan J. Disrupting the association of hepatitis C virus core protein with lipid droplets correlates with a loss in production of infectious virus. J Gen Virol 2007;88:2204-2213.
8. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. Cell Metab 2005;1:15-25.
9. Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. HEPATOLOGY 2004;39:1239-1247.
10. Romera M, Corpas R, Romero-Gomez M. Insulin resistance as a non-invasive method for the assessment of fibrosis in patients with hepatitis C: a comparative study of biochemical methods. Rev Esp Enferm Dig 2006; 98:161-169.
11. Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. N Engl J Med 1996;334; 574-579.
12. Nakatani Y, Kaneto H, Kawamori D, Yoshiuchi K, Hatazaki M, Matsuoka TA,et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes. J Biol Chem 2005;280:847-851.
13. Korenaga M, Wang T, Li Y, Showalter LA, Chan T, Sun J, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production. J Biol Chem 2005;280: 37481-488.
14. Holland W, Morrison T, Chang Y, Wiernsperger N, Stith BJ. Metformin (Glucophage) inhibits tyrosine phosphatase activity to stimulate the insulin receptor tyrosine kinase. Biochem Pharmacol 2004;67:2081-2091.
15. Xie Z, Dong Y, Scholz R, Neumann D, Zou MH. Phosphorylation of LKB1 at serine 428 by protein kinase C-zeta is required for metformininenhanced activation of the AMP-activated protein kinase in endothelial cells. Circulation 2008;117:952-962.
16. Overbeck K, Genne′ D, Golay A, Negro F, Swiss Association for the Study of the Liver (SASL). Pioglitazone in chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon-alpha and ribavirin. J Hepatol 2008;49:295-298.
17. Conjeevaram H, Burant CF, McKenna B, Harsh D, Kang H, Das AK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of PPAR-gamma agonist pioglitazone given in combination with peginterferon and ribavirin in patients with genotype-1 chronic hepatitis C [Abstract]. HEPATOLOGY 2008;48(Suppl):384A.
18. Elgouhari HM, Cesario KB, Lopez R, Zein NN. Pioglitazone improves early virologic kinetic response to PEGIFN/RBV combination therapy in hepatitis C genotype 1 naı¨ve patients. HEPATOLOGY 2008;48(Suppl): 383A.
19. Wang CC, Krantz E, Klarquist J, Krows M, McBride L, Scott EP, et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. J Infect Dis 2007;196:1474-1482.
20. Yoshida M, Jacques PF, Meigs JB, Saltzman E, Shea MK, Gundberg C,et al. Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. Diabetes Care 2008;31:2092-2096.
21. Love-Osborne K, Sheeder J, Zeitler P. Addition of metformin to a lifestyle modification program in adolescents with insulin resistance. J Pediatr 2008;152:817-822.
22. Tuthill A, McKenna MJ, O'Shea D, McKenna TJ. Weight changes in type 2 diabetes and the impact of gender. Diabetes Obes Metab 2008;10:726-732.
23. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA,et al. Ovulatory response to treatment of polycystic ovary syndrome is associated with a polymorphism in the STK11 gene. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:792-800.
24. Mehenni H, Resta N, Park JG, Miyaki M, Guanti G, Costanza MC. Cancer risks in LKB1 germline mutation carriers. Gut 2006;55:984-990.
25. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006;1:CD002967.