

肾移植术后他克莫司影响血糖代谢的研究进展

施浩然 李善达 王崑 陈羽翔 李卓骋 张宇 朱许源 高亮 蒋鸿涛

【摘要】 肾移植是终末期肾病的有效治疗手段，然而移植后糖尿病（PTDM）是移植术后常见的并发症，影响 10%~40% 的受者，增加心血管疾病、感染、败血症等风险。PTDM 的发病机制复杂，包括胰岛 β 细胞功能缺陷和胰岛素抵抗等。他克莫司作为常用的免疫抑制药，是 PTDM 发生的独立危险因素，其机制包括损伤胰岛 β 细胞、介导线粒体自噬受损等。此外，他克莫司还通过影响肠道菌群代谢、激活胆汁酸信号通路等多种途径升高血糖。近年来，一些新型抗糖尿病药物在肾移植受者中显示出一定的应用前景，但其联合使用的循证医学证据仍需进一步探索。未来需深入研究他克莫司的多种作用位点，以减少 PTDM 的发生，改善肾移植受者的预后。

【关键词】 肾移植；他克莫司；血糖代谢；移植后糖尿病；终末期肾病；过氧化物酶体增殖物激活受体；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；钙调磷酸酶抑制剂

【中图分类号】 R617, R587.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2025) 05-0013-07

Research advances in the impact of tacrolimus on glucose metabolism after kidney transplantation Shi Haoran*, Li Shanda, Wang Kun, Chen Yuxiang, Li Zhuocheng, Zhang Yu, Zhu Xuyuan, Gao Liang, Jiang Hongtao. *Department of Kidney Transplantation, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China
Corresponding author: Jiang Hongtao, Email: jht20032003@163.com

【 Abstract 】 Kidney transplantation is an effective treatment for end-stage renal disease. However, post transplantation diabetes mellitus (PTDM) is a common complication after kidney transplantation, affecting 10% to 40% of recipients and increasing the risk of cardiovascular disease, infections, sepsis and other conditions. The pathogenesis of PTDM is complex, including pancreatic β -cell dysfunction and insulin resistance. Tacrolimus, a commonly used immunosuppressive drug, is an independent risk factor for PTDM. Its mechanisms include damaging pancreatic β -cells, mediating impaired mitochondrial autophagy, etc. In addition, tacrolimus also raises blood glucose levels through various pathways, such as affecting gut microbiota metabolism and activating bile acid signaling pathways. In recent years, some new anti-diabetic drugs have shown certain application prospects in kidney transplant recipients, but the evidence-based medical evidence for their combined use still needs further exploration. In the future, it is necessary to conduct in-depth research on the multiple sites of action of tacrolimus to reduce the occurrence of PTDM and improve the prognosis of kidney transplant recipients.

【 Key words 】 Kidney transplantation; Tacrolimus; Blood glucose metabolism; Post transplantation diabetes mellitus; End-stage renal disease; Peroxisome proliferator-activated receptor; Mammalian target of rapamycin; Calcineurin inhibitor

肾移植是治疗终末期肾病最有效的途径。包括钙调磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitor, CNI）在内的三联免疫抑制剂被广泛用于维持移植器官的正常功能^[1]。

然而伴随移植受者生存时间的延长，内分泌代谢紊乱及心血管不良事件成为影响移植受者生存的主要因素，其中移植后糖尿病（post transplantation diabetes

DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025109

基金项目：国家自然科学基金地区项目（82460153）；海南医科大学 2024 年研究生创新科研课题（HYYB2024-S001）

作者单位：570311 海口，海南医科大学第二附属医院肾移植科（施浩然、李善达、王崑、陈羽翔、李卓骋、张宇、朱许源、高亮、蒋鸿涛）；海南医科大学国家卫生健康委热带病防治重点实验室（蒋鸿涛）

作者简介：施浩然（ORCID 0009-0001-1156-4165），硕士研究生，研究方向为肾移植，Email: 2093730086@qq.com

通信作者：蒋鸿涛（ORCID 0000-0001-9716-3233），主任医师，硕士研究生导师，研究方向为肾移植和异种移植，Email: jht20032003@163.com

mellitus, PTDM) 是移植后常见的内分泌代谢紊乱疾病, 累及 10%~40% 的受者, 增加心血管疾病、感染、败血症、移植物相关并发症 (如排斥反应、移植物失功等) 以及相关死亡的发生风险^[2]。PTDM 是指在实体器官移植术后的稳定状态下, 发现血糖升高达到糖尿病诊断标准, 包括移植术前未被诊断的糖尿病, 是器官移植术后常见并发症之一, 在移植术后 3 个月及 2 年出现双峰^[2]。PTDM 诊断标准同世界卫生组织 1999 年糖尿病诊断标准。与 2 型糖尿病类似, β 细胞功能缺陷导致不同程度的胰岛素缺乏和组织胰岛素抵抗是 PTDM 发病的两个主要因素, 同时遗传与环境因素、肠促激素分泌缺陷及肠道代谢也起重要作用。在生活方式干预的基础上, 联合药物治疗, 制定个体化血糖管理方案仍是目前主要治疗手段^[2]。他克莫司药物浓度是 PTDM 发生的一项独立危险因素, 可能通过多种作用机制引起 PTDM 发生^[3]。探究他克莫司导致 PTDM 相关机制对于指导临床合理用药、预防 PTDM 以及提高受者生活质量具有重要意义, 已成为临床关注和研究的热点。伴随肾移植手术普遍开展后, 他克莫司如何诱导 PTDM 发生的机制已有较多文章进行阐述, 但具体机制仍未完全明晰。本文就近年来他克莫司致 PTDM 发生机制及相关降糖药物的研究进展作一综述。

1 他克莫司引起胰岛 β 细胞损伤

钙调磷酸酶在 β 细胞中表达, 因此他克莫司可以直接靶向 β 细胞, 通过损伤胰岛 β 细胞和影响胰岛素分泌导致降糖能力减弱^[4]。他克莫司增加胰岛巨噬细胞和淀粉样蛋白沉积, 破坏胰岛素颗粒形成, 诱导与肽加工、 Ca^{2+} 通量和细胞外基质相关的广泛转录失调, 引起胰岛细胞空泡化, 导致细胞凋亡^[5]。胰岛 β 细胞中含有大量的他克莫司胞质受体, 高浓度的他克莫司胞质受体促进他克莫司在 β 细胞中的聚集并组合成他克莫司-他克莫司胞质受体复合物, 抑制钙调磷酸酶活性和葡萄糖以及胞外 K 胰岛素基因启动子的激活, 中断胰岛素信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 转录, 减少胰岛素分泌^[6]。他克莫司通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和激活 BMP/SMAD 信号转导加速代谢应激, 直接诱导人胰岛 β 细胞凋亡, 然而, 这些 β 细胞异常在停止药物治疗后可逆转^[5,7-8]。

在他克莫司致胰岛细胞损伤差异基因蛋白-蛋白相互作用网络分析结果显示^[9], 胰岛素与血管紧张素原 (angiotensinogen, AGT) 为网络中相关度最高的

枢纽基因。胰岛素由胰岛 β 细胞分泌, 主要作用为调控机体血糖。既往研究表明 AGT 基因 rs4762 多态性可作为预测 PTDM 发生的遗传标记, 但具体机制尚未阐明^[10]。目前研究认为, 他克莫司可下调早期反应基因 3、AGT 基因表达, 进而降低胰岛素含量及分泌^[9]。

另有研究提示他克莫司可能通过脂肪量和肥胖相关基因——叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1) 通路导致胰岛细胞去分化。在他克莫司诱导的大鼠糖尿病模型中发现大鼠胰岛素和胰高血糖素表达量均有所下降。快速聚合酶链反应检测和免疫组织化学染色他克莫司诱导的大鼠胰腺组织中发现去分化标志物内分泌腺祖干细胞标志——八聚体结合转录因子 3/4、Nanog 同源框以及 FOXO1 表达增加, 同时胰岛 β 细胞衍生系 (分泌胰岛素的胰岛素瘤细胞) 中多种 mRNA 表达降低, 提示胰岛可能发生去分化改变。并且在细胞水平沉默脂肪与肥胖相关蛋白的表达可降低他克莫司引起的胰岛功能障碍^[11]。

钙调蛋白有两个紧密相关的分子靶点——环磷酸腺苷应答元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 转录共激活因子和活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T-cell, NFAT) 转录因子家族。钙调蛋白-NFAT 信号通路调节胰腺 β 细胞的生长和脂肪因子基因转录。CREB 介导胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖信号通路的增殖效应^[12]。胰岛素受体底物是响应钙调蛋白激活的下游基因, 其启动子以钙调蛋白敏感的方式与 NFAT 结合。在小鼠中破坏 β 细胞衍生系显示出外周胰岛素信号传导和胰腺 β 细胞功能的损害而出现糖尿病^[13]。此外, 抑制钙调蛋白导致小鼠和人类胰岛中蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 底物的磷酸化减少, 这提示钙调蛋白可能通过磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /Akt 通路调节 β 细胞的增殖和存活^[14]。Akt 激活后可通过激活糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3) 诱导糖原合成, 通过 mTOR 和下游成分进行蛋白质合成, 通过抑制多个促凋亡因子促进细胞存活^[15]。

在钙调蛋白/NFAT 通路中, 活化的钙调蛋白去磷酸化 NFAT, NFAT 转移到细胞核中并激活参与肌肉再生和重塑的基因^[16]。有人提出, 抑制骨骼肌中的钙调蛋白/NFAT 通路可能会促进胰岛素抵抗性快肌纤维的转录, 从而助长胰岛素抵抗的发展^[12]。

2 他克莫司介导线粒体自噬

他克莫司会导致线粒体 Ca^{2+} 摄取减少, 线粒体呼

吸改变和三磷酸腺苷产生减少,从而损害 β 细胞中代谢-分泌偶联,最终导致葡萄糖刺激的胰岛素分泌受损^[17]。通过线粒体自噬、线粒体融合或裂变等过程,去除受损或功能失调的线粒体,在线粒体功能的维持中至关重要^[18]。当线粒体损伤诱导线粒体电位损失时,PTEN 诱导假定激酶 1 蛋白积累在线粒体外膜,导致泛素激活和线粒体融合素募集,线粒体融合素底物泛素化、自噬受体募集、自噬体形成并吞噬功能失调的线粒体^[19]。此过程中,溶酶体是执行自噬降解的最终效应细胞器。转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 是溶酶体生物发生和自噬基因表达的主要调节因子。过表达 TFEB 促进溶酶体定位于质膜表面,同时增加溶酶体 Ca^{2+} 的缓冲能力^[20]。

钙调磷酸酶是 TFEB 最重要的磷酸酶之一。CNI 抑制 TFEB 激活,导致大量胰腺 β 细胞自噬或选择性线粒体自噬受损,引起线粒体电位恢复不足或线粒体活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 猝灭减少,导致线粒体耗氧量减少、功能减弱^[21]。他克莫司显著抑制细胞色素 C 氧化酶、线粒体复合物 IV 的活性,并且葡萄糖耐量、胰岛素生成指数和线粒体自噬活性受损。并且在小鼠胰岛中,与线粒体外膜转位酶 20 共定位的溶酶体标志蛋白——溶酶体相关膜蛋白 2 斑点数量显著减少,表明他克莫司致使线粒体自噬抑制可能是线粒体功能障碍的根本原因^[20]。通过激活 TFEB 的自噬增强子可改善他克莫司诱导的线粒体功能障碍和葡萄糖耐量不良。因此,胰腺 β 细胞线粒体自噬抑制导致的线粒体功能受损是他克莫司治疗后葡萄糖耐量不良、 β 细胞功能障碍、 β 细胞释放的胰岛素减少和糖尿病的重要原因。自噬增强可能是针对他克莫司引起的移植后糖尿病的一种治疗方式^[22]。

自噬增强剂 MSL-7 可通过钙调神经磷酸酶提高 TFEB 活性和 TFEB 核转位,改善与代谢炎症或人胰岛淀粉样多肽寡聚体积累相关的线粒体功能障碍^[23],能够在体外和体内逆转他克莫司对线粒体自噬和线粒体功能的不利影响。然而 MSL-7 的联合用药并没有改善他克莫司引起的胰岛素抵抗,这表明胰岛素抵抗可能与线粒体自噬受损或线粒体功能障碍没有直接关系^[24]。

3 他克莫司导致外周组织胰岛素抵抗

一项多中心队列研究发现,肾移植术后接受他克莫司免疫抑制方案的肾移植受者,胰岛素抵抗水平在移植术后立即升高,并在移植术后 3 个月达到峰

值^[25]。外周组织是葡萄糖代谢的重要场所。胰岛素促进肌肉和脂肪细胞中的糖摄取是通过将葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT) 4 囊泡转运到质膜上实现的^[26]。CNI 类药物抑制了 GLUT4 囊泡转运到质膜表面的过程,并通过使 GLUT4 的内吞速率增强和胰岛素靶组织中肌球蛋白转录的变化,导致葡萄糖摄取减少^[27]。此外,CNI 类药物通过作用于胰岛素受体底物和甾醇调节元件结合蛋白信号传导途径也可导致胰岛素抵抗^[28]。

胰岛素受体信号通路是他克莫司促进胰岛素抵抗和糖尿病发展的机制之一^[29]。胰岛素受体信号通路由多种分子和蛋白质组成,这些分子和蛋白质启动胰岛素受体酪氨酸激酶激活和底物磷酸化^[30]。他克莫司治疗的大鼠早期就发生葡萄糖耐量受损,胰岛素抵抗指数增加,这表明胰岛素抵抗可能早于胰岛素缺乏发生^[31]。脂肪细胞因子包括脂联素、白细胞介素 (interleukin, IL) -6、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 、瘦素、抵抗素、内脂素和视黄醇结合蛋白 4 等。胰岛素抵抗与 IL-6 和 TNF- α 在脂肪组织中高表达密切相关^[32]。他克莫司治疗后引起脂联素和瘦素的表达降低,同时抵抗素、内脂素和视黄醇结合蛋白 4 的表达增加^[31]。脂联素主要通过增加能量消耗来诱导体质量减轻,是控制葡萄糖代谢和胰岛素敏感性的脂肪细胞因子之一。脂联素通过与特定受体结合发挥胰岛素增敏作用,导致腺苷酸活化蛋白激酶和过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) - α 激活^[33],并且脂联素抑制糖异生基因表达,其功能障碍与胰岛素抵抗、糖尿病和心血管疾病有关。此外,CNI 还抑制了在胰岛素信号级联反应的下游起作用的冈田酸刺激的葡萄糖摄取^[24],此过程独立于 PI3K 激活,因此提出 CNI 可能不依赖于胰岛素信号传导机制也会降低脂肪细胞对 GLUT4 的摄取,具体机制仍未完全明晰。

他克莫司抑制了各种外周组织中胰岛素受体、胰岛素受体底物 1 和 2、GLUT4 的 mRNA 表达。并下调可能受 PPAR- γ 基因激活影响的核定位,降低 PPAR- γ 和脂联素的表达水平^[34]。PPAR- γ 激活剂罗格列酮刺激糖尿病患者中 PPAR- γ 的表达促进脂联素和瘦素的分泌并且增加了胰岛素信号通路蛋白的表达,减少了胰岛素抵抗,可以改善他克莫司对 PPAR- γ 的抑制^[35]。然而,他克莫司和环孢素的作用机制相似,但接受他克莫司治疗的患者移植后血清脂联素水平低于接受环孢素治疗的患者^[36]。

4 他克莫司影响肠道菌群代谢

肠道菌群参与宿主代谢和能量稳态。肠道细菌衍生的代谢物包括脂多糖、短链脂肪酸、游离脂肪酸和胆汁酸等。这些代谢产物可以影响肠道屏障的通透性和肠道激素的分泌，从而影响胰岛素敏感性和葡萄糖稳态^[37]。有研究显示，他克莫司治疗 8 周后的小鼠，阿利斯特培根属、阿洛巴库鲁姆属和杆菌属的相对丰度显著增加，而厚壁菌门和阿克曼氏菌属的丰度显著降低^[38]。长期他克莫司治疗会上调产生 β -葡萄糖苷酶 (β -D-glucosidase, GUS) 的细菌 (拟杆菌门)，从而提高 GUS 的表达和活性。GUS 可解离由单个葡萄糖醛酸通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶连接到胆汁酸上的葡萄糖醛酸酯，导致胆汁酸水平升高^[39]。胆汁酸是调节脂质、葡萄糖和能量稳态的代谢整合物，是 2 型糖尿病的新型治疗靶点^[40]。胆汁酸通过膜 G 蛋白偶联受体 5 (G protein-coupled receptor 5, TGR5) 和法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 产生和分泌肠促胰岛素 GLP-1^[41]。GLP-1 可增强肠道中葡萄糖诱导的胰岛素分泌，促进胰岛 β 细胞增殖和减少凋亡、抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素使肝糖分泌减少，并且增加骨骼肌、脂肪组织和肝脏等关键代谢器官的胰岛素敏感性，同时延缓胃排空，改善血管内皮功能和保护心脏^[42]。他克莫司以剂量依赖性方式影响大鼠的胆汁流动，高剂量的他克莫司通过显著增加胆汁和肝脏中的胆酸、鹅去氧胆酸水平来激活 FXR，肠道中 FXR 信号的激活导致 GLP-1 分泌受阻，从而损害胰腺 β 细胞功能并恶化胰岛素抵抗^[43]。循环 GLP-1 的主要来源是肠内分泌 L 细胞，L 细胞中 TGR5 的激活同样增加了 GLP-1 的分泌^[42]，然而 TGR5 与他克莫司的相互作用机制还未阐明。

基于宏基因组学特征的分析表明，抗生素增强了他克莫司对微生物脂质代谢功能的影响^[44]。在一项小鼠实验中同时给予 GUS 抑制剂万古霉素，可通过靶向消除产生 GUS 的细菌、降低 GUS 活性、抑制肠道胆汁酸-FXR 信号通路，引起回肠 GLP-1 分泌升高来预防他克莫司诱导的高血糖^[39]。然而，万古霉素作为一种广谱革兰阳性抗生素，在临床上不能与他克莫司长期联合使用。

在他克莫司治疗后，厚壁菌门和阿克曼氏菌属等产生丁酸的细菌分类群减少，导致丁酸含量显著降低^[38]。肠道菌群调节的丁酸通过诱导结肠 L 细胞中 GLP-1 和内分泌调节肽的生成来刺激胰岛素分泌^[45]。然而，丁酸钠以 cAMP-PKA 依赖性方式通过 FFAR2-AKT-

NRF2 轴和 FFAR2-mTORC1 轴下调溶质载体家族 7 成员 11 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 的表达诱导脂质 ROS 的产生来促进铁死亡^[46]。因此口服丁酸盐补充剂是否是降低他克莫司诱导高血糖的治疗策略仍需进一步探索。

5 他克莫司影响糖异生

糖异生发生在肝脏和肾脏中，空腹状态下肾脏占糖异生的 40%^[47]。他克莫司可通过促进人肾皮质近曲小管上皮细胞 (HK-2 细胞) 的糖异生，并抑制葡萄糖摄取来升高血糖。FXR 同时也在肾脏中高度表达。FXR 嵌入到协调葡萄糖摄取、使用和产生的复杂信号网络中，在调节肠促胰岛素与糖异生机制中似乎有不同的作用。有研究显示^[48]，他克莫司给药后小鼠肾脏蛋白酪氨酸磷酸酶和葡萄糖摄取基因 GLUT2 mRNA 表达降低，糖异生的限速酶——磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) mRNA 水平升高。在转染的 HK-2 细胞中，加用 FXR 激动剂 GW4064 后蛋白酪氨酸磷酸酶、GLUT2 表达增加，抑制 PEPCK 表达，降低了他克莫司引起的空腹血糖升高。

FXR 通过 FXR-Krüppel 样因子 11 通路调节胰岛素的转录和分泌在葡萄糖稳态中起关键作用，FXR 缺陷小鼠表现出血清葡萄糖升高、葡萄糖代谢受损并诱导胰岛素不耐受^[49-50]。免疫荧光染色和蛋白质印迹分析揭示了 HK-2 细胞中 FXR 的激活可能影响 FOXO1 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 从细胞核到细胞质的易位^[48]，并且通过以 PGC-1 α /FOXO1 依赖性方式抑制糖异生以及 HK-2 细胞的葡萄糖摄取。FOXO1 除介导去分化和凋亡外，它同样可以和 PGC-1 α 共激活糖异生^[51]，PGC-1 α 增强了糖皮质激素对 PEPCK 基因的诱导。并且胰岛素信号传导和葡萄糖重吸收可分别通过灭活 FOXO1 和 PGC-1 α 来抑制 PEPCK 等糖异生基因^[52]。

此外，Li 等^[48]证实肾脏 FXR 的高表达下调了与纤维化和脂肪生成相关的基因，并逆转了一些涉及肾小球硬化和蛋白尿的肾脏病理变化。探索 FXR 的不同作用位点，来调节肠促胰岛素与糖异生机制可能是寻找预防和治疗 PTDM 及肾脏保护作用的潜在治疗策略。

6 新型抗糖尿病药物在肾移植受者中的应用前景

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-

glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i) 或二肽基肽酶 IV 抑制剂 (dipeptidyl-peptidase IV inhibitor, DPP4i) 是一种用于治疗 2 型糖尿病的新型抗糖尿病药物。两种药物通过不同的作用机制产生协同作用, SGLT2i 通过抑制近端肾小管的葡萄糖重吸收来降低高血糖, DPP4i 通过延长内源性 GLP-1 的作用, 增加胰岛素分泌并减少胰高糖素分泌, 从而发挥降糖作用^[2]。最近的临床试验显示, SGLT2i 和 DPP4i 对 2 型糖尿病具有心血管和肾脏保护作用^[53-54]。有研究表明, 接受肾移植的糖尿病患者中使用 SGLT2i 与全因病死率降低、主要不良心血管事件和肾脏事件的风险减少以及和透析发生率降低有关^[55]。在体外研究中, 他克莫司降低了人 HK-2 细胞和胰岛 β 细胞衍生系 (分泌胰岛素的胰岛瘤细胞) 的细胞活力。SGLT2i 保护 HK-2 细胞中他克莫司诱导的细胞死亡, 但不保护胰岛 β 细胞衍生系。向 SGLT2i 中添加 DPP4i 弥补了 SGLT2i 对胰岛 β 细胞衍生系的保护作用^[56]。

此外, 胰岛素和 ROS 增加近端肾小管细胞中钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 的表达和葡萄糖摄取, SGLT2i 通过诱导缺氧诱导因子 1 的表达, 防止缺血-再灌注损伤^[57]。GLP-1 受体信号的激活通过减少氧化 DNA 损伤和细胞凋亡, 在保护胰岛细胞和肾脏免受缺血-再灌注损伤方面发挥作用^[58]。在他克莫司诱导的 2 型糖尿病和肾毒性的 Sprague-Dawley 大鼠模型中, 与单独使用每种药物相比, DPP4i 和 SGLT2i 的联合使用不仅降低了血糖和糖化血红蛋白的水平、增加了血浆胰岛素水平和胰岛大小, 同时逆转了上皮到间质转化的进展 (如 E-钙黏蛋白表达水平升高), 减少了促纤维化分子如 α -平滑肌肌动蛋白和转化生长因子 β 诱导蛋白的表达, 也降低了血清、胰岛和肾脏中氧化应激标志物 8-羟基脱氧鸟苷的水平^[56]。然而, 在 PTDM 中临床上两者联用的循证医学证据不足, 仍有待进一步探索。

7 小结与展望

本文主要从他克莫司致机体降糖能力减弱 (胰岛 β 细胞损伤、线粒体自噬受损及外周组织胰岛素抵抗) 和引起血糖升高 (肠道菌群及糖异生的影响) 两种角度来探讨他克莫司引起 PTDM 的作用机制, 并简述了降糖药物 SGLT2i 和 DPP4i 在肾移植受者中的应用拓新。基于肾移植受者需要长期维持免疫抑制状态, 传统药物可能会在移植术后受者中产生新的有益或不利影响。例如, 噻嗪类药物具有与皮肤鳞状细胞

癌的发展相关的光敏作用, 且抑制小鼠 β 细胞中线粒体碳酸酐酶 5b 亚型、放大他克莫司诱导的胰岛素分泌不足^[59]。本文旨在希望未来能够探索他克莫司的多种作用位点, 减少 PTDM 的发生来改善移植受者的预后。然而, 环境与遗传易感因素的作用、同样作为免疫抑制疗法使用的也可能导致胰岛素抵抗增加的糖皮质激素未在本文讨论中。此外, 除免疫抑制药外, 其他 PTDM 危险因素如 2 型糖尿病高危人群、排斥反应、丙型肝炎病毒感染、巨细胞病毒感染、低镁血症等也应得到相应重视。

参考文献:

- [1] 广东省药学会. 肾移植患者免疫抑制剂长期管理医药专家共识[J]. 今日药学, 2022, 32(11): 801-816. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2022.11.001. Guangdong Provincial Pharmaceutical Association. Expert consensus on long-term management of immunosuppressants in renal transplant recipients[J]. Pharm Today, 2022, 32(11): 801-816. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2022.11.001.
- [2] 中国康复医学会器官移植康复专业委员会. 成人实体器官移植后糖尿病管理专家共识[J]. 器官移植, 2023, 14(5): 623-642. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023110. Organ Transplantation and Rehabilitation Committee of Chinese Medical Association of Rehabilitation. Expert consensus on diabetes mellitus after solid organ transplantation in adults[J]. Organ Transplant, 2023, 14(5): 623-642. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023110.
- [3] KANBAY M, COPUR S, UMUR TOPÇU A, et al. An update review of post-transplant diabetes mellitus: concept, risk factors, clinical implications and management[J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(7): 2531-2545. DOI: 10.1111/dom.15575.
- [4] SONG J L, LI M, YAN L N, et al. Higher tacrolimus blood concentration is related to increased risk of post-transplantation diabetes mellitus after living donor liver transplantation[J]. Int J Surg, 2018, 51: 17-23. DOI: 10.1016/j.ijssu.2017.12.037.
- [5] DAI C, WALKER J T, SHOSTAK A, et al. Tacrolimus- and sirolimus-induced human β cell dysfunction is reversible and preventable[J]. JCI Insight, 2020, 5(1): e130770. DOI: 10.1172/jci.insight.130770.
- [6] HERREMA H, GUAN D, CHOI J W, et al. FKBP11 rewires UPR signaling to promote glucose homeostasis in type 2 diabetes and obesity[J]. Cell Metab, 2022, 34(7): 1004-1022. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.06.007.
- [7] RODRIGUEZ-RODRIGUEZ A E, DONATE-CORREA J, ROVIRA J, et al. Inhibition of the mTOR pathway: a new mechanism of β cell toxicity induced by tacrolimus[J]. Am J Transplant, 2019, 19(12): 3240-3249. DOI: 10.1111/ajt.15483.
- [8] BLANC M, HABBOUCHE L, XIAO P, et al. Bax Inhibitor-1 preserves pancreatic β -cell proteostasis by limiting proinsulin misfolding and programmed cell death[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(5): 334. DOI: 10.1038/s41419-024-06701-x.

- [9] 李璐, 杨希, 赵丽娟, 等. 他克莫司致移植后高血糖相关胰岛细胞差异表达基因鉴定及功能通路分析[J/OL]. 中华移植杂志(电子版), 2021, 15(1): 1-10. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2021.01.001.
LI L, YANG X, ZHAO L J, et al. Analysis and identification of differential expressed genes and functional pathways in islets of tacrolimus induced post-transplantation hyperglycemia[J/OL]. Chin J Transplant (Electr Edit), 2021, 15(1): 1-10. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2021.01.001.
- [10] LEE S R, MOON J Y, LEE S H, et al. Angiotensinogen polymorphisms and post-transplantation diabetes mellitus in Korean renal transplant subjects[J]. Kidney Blood Press Res, 2013, 37(2/3): 95-102. DOI: 10.1159/000343404.
- [11] 宋明俊. 替西帕肽可能通过抑制 FTO-FOXO1 通路减轻他克莫司诱导的移植后糖尿病[D]. 广州: 南方医科大学, 2023. DOI: 10.27003/d.cnki.gojyu.2023.001518.
- [12] REN Q, SUN Q, FU J. Dysfunction of autophagy in high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease[J]. Autophagy, 2024, 20(2): 221-241. DOI: 10.1080/15548627.2023.2254191.
- [13] SU J, TANG L, LUO Y, et al. Research progress on drugs for diabetes based on insulin receptor/insulin receptor substrate[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 217: 115830. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115830.
- [14] RUDZKI G, KNOP-CHODYŁA K, PIASECKA Z, et al. Managing post-transplant diabetes mellitus after kidney transplantation: challenges and advances in treatment[J]. Pharmaceuticals, 2024, 17(8): 987. DOI: 10.3390/ph17080987.
- [15] HAEUSLER R A, MCGRAW T E, ACCILI D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19: 31-44. DOI: 10.1038/nrm.2017.89.
- [16] DANOWSKA M, STRĄCZKOWSKI M. The Ca²⁺/calmodulin-dependent calcineurin/NFAT signaling pathway in the pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2023, 131(11): 589-594. DOI: 10.1055/a-2174-7958.
- [17] LOMBARDI A, TRIMARCO B, IACCARINO G, et al. Impaired mitochondrial calcium uptake caused by tacrolimus underlies beta-cell failure[J]. Cell Commun Signal, 2017, 15(1): 47. DOI: 10.1186/s12964-017-0203-0.
- [18] ORTEGA M A, FRAILE-MARTINEZ O, DE LEON-OLIVA D, et al. Autophagy in its (proper) context: molecular basis, biological relevance, pharmacological modulation, and lifestyle medicine[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(7): 2532-2554. DOI: 10.7150/ijbs.95122.
- [19] YANG Z, YOSHII S R, SAKAI Y, et al. Autophagy adaptors mediate Parkin-dependent mitophagy by forming sheet-like liquid condensates[J]. EMBO J, 2024, 43(22): 5613-5634. DOI: 10.1038/s44318-024-00272-5.
- [20] PARK K, SONN S K, SEO S, et al. Impaired TFEB activation and mitophagy as a cause of PPP3/calcineurin inhibitor-induced pancreatic β -cell dysfunction[J]. Autophagy, 2023, 19(5): 1444-1458. DOI: 10.1080/15548627.2022.2132686.
- [21] PARK K, LIM H, KIM J, et al. Lysosomal Ca²⁺-mediated TFEB activation modulates mitophagy and functional adaptation of pancreatic β -cells to metabolic stress[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1300. DOI: 10.1038/s41467-022-28874-9.
- [22] YASASILKA X R, LEE M S. Role of β -cell autophagy in β -cell physiology and the development of diabetes[J]. J Diabetes Investig, 2024, 15(6): 656-668. DOI: 10.1111/jdi.14184.
- [23] KIM J, PARK K, KIM M J, et al. An autophagy enhancer ameliorates diabetes of human IAPP-transgenic mice through clearance of amyloidogenic oligomer[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 183. DOI: 10.1038/s41467-020-20454-z.
- [24] CHAKKERA H A, KUDVA Y, KAPLAN B. Calcineurin inhibitors: pharmacologic mechanisms impacting both insulin resistance and insulin secretion leading to glucose dysregulation and diabetes mellitus[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 101(1): 114-120. DOI: 10.1002/cpt.546.
- [25] BANG J B, OH C K, KIM Y S, et al. Insulin secretion and insulin resistance trajectories over 1 year after kidney transplantation: a multicenter prospective cohort study[J]. Endocrinol Metab, 2020, 35(4): 820-829. DOI: 10.3803/EnM.2020.743.
- [26] TAKEUCHI T, KUBOTA T, NAKANISHI Y, et al. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance[J]. Nature, 2023, 621(7978): 389-395. DOI: 10.1038/s41586-023-06466-x.
- [27] LAIMAN J, HSU Y J, LOH J, et al. GSK3 α phosphorylates dynamin-2 to promote GLUT4 endocytosis in muscle cells[J]. J Cell Biol, 2023, 222(2): e202102119. DOI: 10.1083/jcb.202102119.
- [28] LING Q, HUANG H, HAN Y, et al. The tacrolimus-induced glucose homeostasis imbalance in terms of the liver: from bench to bedside[J]. Am J Transplant, 2020, 20(3): 701-713. DOI: 10.1111/ajt.15665.
- [29] LI H Y, WANG Y, RAN M, et al. Tacrolimus induces insulin receptor substrate 1 hyperphosphorylation and inhibits mTORc1/S6K1 cascade in HL7702 cells[J]. World J Diabetes, 2025, 16(2): 97910. DOI: 10.4239/wjdv16.i2.97910.
- [30] SUREN GARG S, KUSHWAHA K, DUBEY R, et al. Association between obesity, inflammation and insulin resistance: insights into signaling pathways and therapeutic interventions[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2023, 200: 110691. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110691.
- [31] ZHANG L, HE Y, WU C, et al. Altered expression of glucose metabolism associated genes in a tacrolimus-induced post-transplantation diabetes mellitus in rat model[J]. Int J Mol Med, 2019, 44(4): 1495-1504. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4313.
- [32] HUANG H, CHEN H, YAO Y, et al. Branched-chain amino acids supplementation induces insulin resistance and pro-inflammatory macrophage polarization via INFGR1/JAK1/STAT1 signal pathway[J]. Mol Med, 2024, 30(1): 149. DOI: 10.1186/s10020-024-00894-9.
- [33] ONODERA T, KIM D S, YE R, et al. Protective roles of adiponectin and molecular signatures of HNF4 α and PPAR α as downstream targets of adiponectin in pancreatic β cells[J]. Mol Metab, 2023, 78: 101821.

- DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101821.
- [34] KIM Y, LIM J H, KIM E N, et al. Adiponectin receptor agonist ameliorates cardiac lipotoxicity via enhancing ceramide metabolism in type 2 diabetic mice[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 282. DOI: 10.1038/s41419-022-04726-8.
- [35] CATALDI S, COSTA V, CICCODICOLA A, et al. PPAR γ and diabetes: beyond the genome and towards personalized medicine[J]. *Curr Diab Rep*, 2021, 21(6): 18. DOI: 10.1007/s11892-021-01385-5.
- [36] YANG K, ZHANG M, ZHANG B, et al. Systematic review and meta-analysis of calcineurin inhibitors on long-term prognosis of renal transplant patients[J]. *Transpl Immunol*, 2022, 75: 101741. DOI: 10.1016/j.trim.2022.101741.
- [37] HOWARD E J, LAM T K T, DUCA F A. The gut microbiome: connecting diet, glucose homeostasis, and disease[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 469-481. DOI: 10.1146/annurev-med-042220-012821.
- [38] JIAO W, ZHANG Z, XU Y, et al. Butyric acid normalizes hyperglycemia caused by the tacrolimus-induced gut microbiota[J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(9): 2413-2424. DOI: 10.1111/ajt.15880.
- [39] LI P, ZHANG R, ZHOU J, et al. Vancomycin relieves tacrolimus-induced hyperglycemia by eliminating gut bacterial beta-glucuronidase enzyme activity[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2310277. DOI: 10.1080/19490976.2024.2310277.
- [40] FLEISHMAN J S, KUMAR S. Bile acid metabolism and signaling in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 97. DOI: 10.1038/s41392-024-01811-6.
- [41] ANDRADE L J O, OLIVEIRA G C M, OLIVEIRA L M. The connection between bile acids and type 2 diabetes mellitus - a review[J]. *Arq Gastroenterol*, 2023, 60(4): 536-542. DOI: 10.1590/S0004-2803.230402023-86.
- [42] DRUCKER D J. Efficacy and safety of GLP-1 medicines for type 2 diabetes and obesity[J]. *Diabetes Care*, 2024, 47(11): 1873-1888. DOI: 10.2337/dci24-0003.
- [43] ZHANG S Y, LI R J W, LIM Y M, et al. FXR in the dorsal vagal complex is sufficient and necessary for upper small intestinal microbiome-mediated changes of TCDCA to alter insulin action in rats[J]. *Gut*, 2021, 70(9): 1675-1683. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321757.
- [44] HAN Y, JIANG X, LING Q, et al. Antibiotics-mediated intestinal microbiome perturbation aggravates tacrolimus-induced glucose disorders in mice[J]. *Front Med*, 2019, 13(4): 471-481. DOI: 10.1007/s11684-019-0686-8.
- [45] GERUNOVA L K, GERUNOV T V, P'YANOVA LG, et al. Butyric acid and prospects for creation of new medicines based on its derivatives: a literature review[J]. *J Vet Sci*, 2024, 25(2): e23. DOI: 10.4142/jvs.23230.
- [46] WANG G, QIN S, CHEN L, et al. Butyrate dictates ferroptosis sensitivity through FFAR2-mTOR signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(4): 292. DOI: 10.1038/s41419-023-05778-0.
- [47] SASAKI M, SASAKO T, KUBOTA N, et al. Dual regulation of gluconeogenesis by insulin and glucose in the proximal tubules of the kidney[J]. *Diabetes*, 2017, 66(9): 2339-2350. DOI: 10.2337/db16-1602.
- [48] LI L, ZHAO H, CHEN B, et al. FXR activation alleviates tacrolimus-induced post-transplant diabetes mellitus by regulating renal gluconeogenesis and glucose uptake[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 418. DOI: 10.1186/s12967-019-02170-5.
- [49] SCHITTENHELM B, WAGNER R, KÄHNY V, et al. Role of FXR in β -cells of lean and obese mice[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(4): 1263-1271. DOI: 10.1210/en.2014-1751.
- [50] HSIAO Y C, YANG Y, LIU C W, et al. Multiomics to characterize the molecular events underlying impaired glucose tolerance in FXR-knockout mice[J]. *J Proteome Res*, 2024, 23(8): 3332-3341. DOI: 10.1021/acs.jproteome.3c00475.
- [51] YAN H, YANG W, ZHOU F, et al. Estrogen improves insulin sensitivity and suppresses gluconeogenesis via the transcription factor Foxo1[J]. *Diabetes*, 2019, 68(2): 291-304. DOI: 10.2337/db18-0638.
- [52] XUE Y, CUI A, WEI S, et al. Proline hydroxylation of CREB-regulated transcriptional coactivator 2 controls hepatic glucose metabolism[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(23): e2219419120. DOI: 10.1073/pnas.2219419120.
- [53] PREDA A, MONTECUCCO F, CARBONE F, et al. SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits[J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(5): 443-460. DOI: 10.1093/cvr/cvae047.
- [54] RIBEIRO-SILVA J C, MARQUES V B, DOS SANTOS L. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibition on the endothelial control of the vascular tone[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 325(4): C972-C980. DOI: 10.1152/ajpcell.00246.2023.
- [55] SHEU J Y, CHANG L Y, CHEN J Y, et al. The outcomes of SGLT-2 inhibitor utilization in diabetic kidney transplant recipients[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 10043. DOI: 10.1038/s41467-024-54171-8.
- [56] KO E J, SHIN Y J, CUI S, et al. Effect of dual inhibition of DPP4 and SGLT2 on tacrolimus-induced diabetes mellitus and nephrotoxicity in a rat model[J]. *Am J Transplant*, 2022, 22(6): 1537-1549. DOI: 10.1111/ajt.17035.
- [57] JIN J, JIN L, LUO K, et al. Effect of empagliflozin on tacrolimus-induced pancreas islet dysfunction and renal injury[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(10): 2601-2616. DOI: 10.1111/ajt.14316.
- [58] REED J, HIGGINBOTHAM V, BAIN S, et al. Comparative analysis of orthosteric and allosteric GLP-1R agonists' effects on insulin secretion from healthy, diabetic, and recovered INS-1E pancreatic beta cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6331. DOI: 10.3390/ijms25126331.
- [59] VAN L S. Thiazides in kidney transplant recipients: skin in the game[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2024, 20(6): 351-352. DOI: 10.1038/s41581-024-00839-9.

(收稿日期: 2025-04-07)

(本文编辑: 谢诗韵 邬加佳)