

移植后糖尿病危险因素研究进展

董骏峰 薛强 滕飞 赵渊宇 殷浩

【摘要】 实体器官移植极大地延长了终末期疾病患者的生存时间，但器官移植受者术后需要长期服用免疫抑制药，会导致移植后糖尿病（PTDM）的发生风险增加，从而使感染、心血管疾病和死亡的风险升高。近年来，随着PTDM诊断标准的不断完善，临床医师对其认识越来越深入，与2型糖尿病相比，PTDM在病理生理特征和临床进展上存在着明显差异，需采用不同的治疗策略。及早识别器官移植受者的危险因素，早期诊断和干预对于改善受者的生活质量，延长移植物的存活时间以及降低受者病死率具有重要意义。因此，本文就PTDM的诊断、发生情况及危险因素做一综述，以期为临床医师早期识别并干预PTDM提供参考。

【关键词】 器官移植；移植后糖尿病；钙调磷酸酶抑制剂；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂；糖皮质激素；巨细胞病毒；排斥反应；单核苷酸多态性

【中图分类号】 R617, R587.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 01-0019-06

Research progress in risk factors of post-transplantation diabetes mellitus Dong Junfeng*, Xue Qiang, Teng Fei, Zhao Yuanyu, Yin Hao. *Department of Organ Transplantation, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Shanghai Changzheng Hospital), Shanghai 200003, China

Corresponding author: Yin Hao, Email: roytina0241032@hotmail.com

【Abstract】 Solid organ transplantation has significantly prolonged the survival of patients with end-stage diseases. However, long-term use of immunosuppressants will increase the risk of post-transplantation diabetes mellitus (PTDM) in the recipients, thereby elevating the risk of infection, cardiovascular disease and death. In recent years, with persistent improvement of diagnostic criteria of PTDM, clinicians have deepened the understanding of this disease. Compared with type 2 diabetes mellitus, PTDM significantly differs in pathophysiological characteristics and clinical progression. Hence, different treatment strategies should be adopted. Early identification of risk factors of organ transplant recipients, early diagnosis and intervention are of significance for improving the quality of life of recipients, prolonging the survival of grafts and reducing the fatality of recipients. Therefore, the diagnosis, incidence and risk factors of PTDM were reviewed in this article, aiming to provide reference for clinicians to deliver prompt diagnosis and intervention for PTDM.

【Key words】 Organ transplantation; Post-transplantation diabetes mellitus; Calcineurin inhibitor; Mammalian target of rapamycin inhibitor; Glucocorticoid; Cytomegalovirus; Rejection; Single nucleotide polymorphism

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023154

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82070798）；上海市科学技术委员会生物医药创新项目（21S11905200）；上海申康医院发展中心新兴前沿技术联合攻关项目（SHDC12021116）；上海申康医院发展中心研究型医师创新转化能力培训项目（SHDC2022CRD030）；上海长征医院转化医学孵育基金；上海长征医院科普人才扶持计划（CZQNKP-TYYX-QZ-2022-05）

作者单位：200003 上海，海军军医大学第二附属医院（上海长征医院）器官移植科（董骏峰、滕飞、赵渊宇、殷浩）；海军军医大学第三附属医院（东方肝胆外科医院）神经外科（薛强）

作者简介：董骏峰（ORCID 0000-0003-2257-5983），主治医师，研究方向为器官移植（肝移植）基础及临床研究、肝胆胰脾临床工作，Email: isher0214@126.com

通信作者：殷浩（ORCID 0000-0001-5674-8681），主任医师，全军器官移植研究所所长，国家重点学科/国家临床重点专科学科带头人，研究方向为肝胆胰腺外科及器官移植，Email: roytina0241032@hotmail.com

实体器官移植是一种较为成熟的治疗方案,它极大地改善了终末期器官功能障碍患者的生存时间和生活质量。然而,器官移植受者需长期使用免疫抑制药以抑制排斥反应,而免疫抑制药本身存在一些不良反应,如移植后糖尿病(post-transplantation diabetes mellitus, PTDM)、高脂血症、高血压等,这些不良反应增加了受者心血管疾病发生率和死亡风险^[1-4]。此外,PTDM 的发生还与移植肾存活率降低和感染发生率增加密切相关^[5]。近年来,临床医师越来越关注处于 PTDM 高风险患者,旨在通过早期识别和干预改善这些患者的预后^[6-7]。然而,PTDM 的风险因素众多,作用机制复杂,其中部分危险因素对移植后血糖的影响途径尚不清楚,这给临床医师的早期识别和干预带来了一定的挑战。本文通过综述国内外最新的 PTDM 相关文献,系统评述 PTDM 的危险因素,旨在为临床医师提供帮助,以便更准确、早期地识别、诊断和干预 PTDM 患者。

1 移植后糖尿病的诊断

根据 2013 年国际共识会议的建议,2 型糖尿病和 PTDM 存在病理生理学上的差异,因此不能简单地采用相同的诊断标准。为确保免疫抑制药水平已进入稳定期,会议建议将 PTDM 的筛查和诊断时间点后置至移植术后 45 d 之后^[8]。口服葡萄糖耐受试验(oral glucose tolerance test, OGTT)被视为诊断 PTDM 的金标准。相较于单独的空腹血糖检测,OGTT 能更早地识别出 PTDM 患者,因为它能够更敏感地检测到病理生理学上的差异^[9]。此外,OGTT 还能够检测出糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT),而 IGT 是 PTDM、心血管事件和死亡的独立危险因素^[10]。Hecking 等^[11]建议,在器官移植术后的 2 个月内进行 OGTT 诊断,如果难以进行 OGTT 检测,可将糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c) >5.7% 作为诊断依据,这种方法可以诊断出 90% 的 PTDM 患者。

目前关于 PTDM 诊断的截点时间尚无一致意见。有研究认为 PTDM 可能在移植术后的前 6 个月内发生,因为在这一阶段使用了高剂量的免疫抑制药进行诱导和维持治疗,但移植术后 6 个月内糖尿病的发生率与等待移植的患者相似,约为 6%^[12]。因此,很难区分这种糖尿病是 PTDM 还是与移植无关的 2 型糖尿病。此外,由于 PTDM 的发病过程和结局

与 2 型糖尿病不同,因此在移植前排除糖尿病,以指导移植后免疫抑制药选择,显得更为重要。

2 移植后糖尿病的发生情况

长期以来,由于诊断标准的不一致、随访时间长短的差异、不同器官移植类型以及免疫抑制方案的不同等因素,关于 PTDM 发生率的报告存在较大差异。Jenssen 等^[13]报道,肾移植术后 PTDM 的发生率为 10%~40%,心脏移植术后 5 年 PTDM 的发生率为 20%~28%,肝移植术后 5 年 PTDM 的发生率约为 40%,肺移植术后 PTDM 的累积发生率为 20%~40%。然而,近年来随着免疫抑制方案的不断改进和诊断标准的统一修订,报道的 PTDM 发生率有所下降。一项采用 OGTT 作为诊断标准的研究显示,肾移植术后 PTDM 的发生率从 1995 年的 18% 下降到 2012 年的 11%^[14]。

3 移植后糖尿病的危险因素

3.1 移植前因素

伴有 2 型糖尿病危险因素的患者更容易罹患 PTDM,包括高龄、2 型糖尿病家族史、高危种族人群以及患有肥胖症。其中,非裔美国人、亚裔、西班牙裔、年龄 >40 岁、体质量指数 >30 kg/m² 的受者,PTDM 的发生率较高^[15]。

3.1.1 遗传因素 与 PTDM 发生相关的 2 型糖尿病候选基因的单核苷酸多态性已被研究证实。如 HNF-4A 基因和胰岛素受体底物 1 基因的多态性与西班牙裔肾移植受者 PTDM 的发展密切相关^[16]。此外,还发现了其他一些单核苷酸多态性,如 TCF7L2、KCNJ11-Kir6.2、IL 和 NFATc4 等,它们与 PTDM 的发生风险增加有关^[17]。因此,具有多种易感单核苷酸多态性的患者更容易发展成 PTDM。

3.1.2 合并症 移植前已存在的疾病被证实会影响 PTDM 的发生,特别是丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、囊性纤维化和多囊肾病。一项针对肝移植受者的荟萃分析表明,HCV 阳性患者 PTDM 发生率高于 HCV 阴性患者^[18]。另一项研究表明,与 HCV 阴性对照组相比,HCV 阳性患者的胰岛素敏感性显著降低^[15]。然而,目前尚不清楚 HCV 感染是否会影响胰岛素分泌或肝脏对胰岛素的摄取。

3.2 移植器官类型

PTDM 的发生率受多种因素的影响,包括移植器

官类型。已证实同种异体移植中涉及的因素可以影响 PTDM 的发生。有研究报道, 与活体供者移植植物相比, 由死亡供者移植植物促炎因子表达水平更高, 从而推动 PTDM 的发展^[19-20]。一项研究表明, 与活体供者移植植物相比, 接受来自死亡供者移植植物的患者发生 PTDM 的风险明显增加, 相对风险接近 4 倍^[21]。

3.3 移植后因素

移植后的危险因素包括使用糖皮质激素、使用免疫抑制药、巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染、排斥反应、脂质代谢异常等。

3.3.1 糖皮质激素 在免疫抑制方面, 糖皮质激素具有双重作用。高剂量的糖皮质激素在手术期间用于免疫诱导, 而较低剂量则逐渐减少以用于长期维持治疗^[22]。然而, 糖皮质激素可引起血糖升高并导致糖尿病的发生。糖皮质激素诱发糖尿病的机制包括损害胰岛素敏感性、增加肝脏产生葡萄糖以及刺激食欲导致体质量增加^[23]。由于糖皮质激素的升血糖效应与剂量相关, 所以使用诱导剂量相比长期维持剂量更容易导致糖尿病的发生。相关研究表明, 手术后早期停用糖皮质激素并不能显著降低 PTDM 的发生率^[24]。在维持治疗阶段, 如果同时给予高剂量脉冲式的糖皮质激素以治疗排斥反应, 也会加速糖尿病的发生。

3.3.2 钙调磷酸酶抑制剂 目前, 大多数预防排斥反应的免疫抑制方案都使用钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 作为主要药物, 包括他克莫司和环孢素。广泛的证据支持 CNI 在预防排斥反应方面的有效性, 但也存在一些不良反应, 包括易诱发 PTDM。CNI 诱发糖尿病的风险因药物而异。一项含 30 组肾移植受者随机对照试验数据在内的荟萃分析研究发现, 尽管他克莫司能够比环孢素更有效地预防移植植物功能丧失和急性排斥反应, 但接受他克莫司治疗的受者在移植术后 1 年内需要胰岛素治疗的糖尿病发生率明显更高 (风险比为 1.86), 并且随着他克莫司剂量增加而增加 ($P=0.003$)^[25]。

CNI 可以通过多种机制引发 PTDM。临床研究表明, CNI 会导致胰岛素分泌受损。无论是动物还是人类, 接受 CNI 治疗后, 胰岛细胞的凋亡增加, β 细胞质量下降^[22]。可能与钙调磷酸酶通过激活活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cell, NFAT) 和环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (cyclic adenosine monophosphate response element binding protein, CREB) 的转录因子, 在胰岛 β 细胞的存活中发挥重

要作用有关。

关于 CNI 对外周胰岛素敏感性的影响, 报道不一致。治疗水平的环孢素和他克莫司可通过刺激细胞表面葡萄糖转运蛋白 4 的内吞作用, 抑制脂肪细胞对葡萄糖的摄取。然而, 临床研究未能证明 CNI 在体内对胰岛素敏感性有显著影响, 需要进一步的临床研究来阐明 CNI 在体内与胰岛素敏感性的关系^[26]。

他克莫司相关的电解质紊乱也可能增加高血糖和 PTDM 的风险。低镁血症是他克莫司常见的不良反应, 已被确定为胰岛素抵抗和高血糖的独立危险因素^[27]。Van Laecke 等^[28] 研究证实, 在移植术后的第 1 个月内出现低镁血症与 PTDM 的发生密切相关。

3.3.3 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂 (mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi) 如西罗莫司, 常用于多种免疫抑制方案。广泛的临床证据表明, 西罗莫司是引发 PTDM 的独立危险因素。一项为期 10 年的大型回顾性研究发现, 西罗莫司与肥胖和高龄一样, 是 PTDM 发展的重要危险因素, 并且与 CNI 的治疗存在交互作用^[29]。即便如此, 使用西罗莫司发生 PTDM 的风险要较使用 CNI 低, 所以将 CNI 转变成西罗莫司是有益的^[30]。

mTORi 可以通过多种机制影响 PTDM 的发生和发展, 包括损害胰岛素分泌和减少胰岛素信号传导等。与 CNI 类似, 已有证据表明 mTORi 能够在体外诱导大鼠和人类胰岛细胞的凋亡, 西罗莫司可以损害胰腺导管的增殖, 并减少培养基中导管细胞的数量, 在接受西罗莫司治疗的小鼠中, 胰岛对葡萄糖的刺激分泌受到损害^[31]。动物研究显示, 西罗莫司引发的高血糖和高胰岛素血症呈剂量依赖性增加, 并且能够抵抗口服葡萄糖的效应, 提示胰岛素敏感性受到损害^[32]。此外, 西罗莫司还可以通过减少胰岛素介导的抑制肝脏糖异生过程来抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 的磷酸化, 从而抑制胰岛素的分泌^[31]。

3.3.4 CMV 感染 CMV 感染是一种与器官移植和免疫抑制相关的机会性感染, 在 PTDM 的发病机制中扮演着复杂的角色。一项大型的荟萃分析报道显示, CMV 感染是 PTDM 发展的独立危险因素^[33]。该荟萃分析纳入了 1 389 例肾移植受者的数据, 结果显示, 相较于 CMV 阴性患者, CMV 阳性患者患 PTDM 的相对风险为 1.94 倍。CMV 感染可能通过引起胰岛 β 细胞损伤和促炎因子的产生等机制, 导致 PTDM 的

发生。

3.3.5 排斥反应 器官移植术后排斥反应已被证实是 PTDM 发展的易感因素。一项大规模研究发现,与未发生急性排斥反应的受者相比,发生急性排斥反应的受者患 PTDM 的相对风险为 3.7 倍^[34]。然而,这个结果很难解释,后续治疗包括高剂量糖皮质激素冲击治疗以及联合 CNI,因此很难将排斥反应本身对 PTDM 的影响与后续抗排斥反应治疗的影响进行区分。因此,需要进一步研究来明确这些因素在 PTDM 发展中的作用。

3.3.6 脂质代谢异常 脂质代谢异常作为代谢综合征中较常见的一个部分,主要包括非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)和肥胖,且 2 种疾病常同时存在。NAFLD 是指除饮酒和其他明确损肝因素所致的以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征临床病理综合征,根据脂肪沉积含量的不同,分为不同的等级,包括单纯性脂肪肝(NAFLD),和脂肪性肝炎(NASH),后期可发展为肝硬化及肝癌,NAFLD 或 NASH 已逐步上升为慢性肝病的主要病因之一^[34-36],并成为欧美国家需要肝移植手术的第 4 大原因^[37-38]。Andrade 等^[39]在研究 NAFLD 时,对 PTDM 也做了相关研究,发现 16% 的研究对象出现了胰岛素抵抗,94% 的研究对象发生了胰岛 β 细胞功能受损,且男性、腰围增加、胰岛素抵抗指数更高、胰岛 β 细胞功能较低是患糖尿病的高危因素。

4 小 结

综上所述,PTDM 作为移植后常发生的并发症之一,不仅可能影响移植器官的功能,还可能影响远期预后。随着器官移植受者数量的增多及生存时间的延长,移植后代谢综合征的发生率亦在不断上升。在移植术前和移植术后的早期阶段,识别和优化潜在危险因素对于预防 PTDM 的发生和改善血糖控制非常重要。及时诊断和有效治疗可以帮助医师识别高风险个体,有助于提高受者的生活质量,延长移植器官的存活时间,并降低受者的病死率。许多因素会影响 PTDM 的发生,因此,医师需要全面评估患者病史、移植相关因素以及免疫抑制治疗,制定个性化的预防和治理策略,以实现最佳的管理。

参考文献:

- [1] DE LA FUENTE-MANCERA JC, FORADO-BENTAR I, FARRERO M. Management of long-term cardiovascular risk factors post organ transplant[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2022, 27(1): 29-35. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000950.
- [2] SHARIF A. Prevention of post-transplantation diabetes: small steps, big opportunities[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(8): 1833-1834. DOI: 10.1681/ASN.2021060777.
- [3] WANG Q, WU J, WANG X, et al. Risk factors of new-onset diabetes after renal transplantation and prognostic analysis[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(2): 230-235.
- [4] 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.
- [5] HE J, YANG M, QUAN X, et al. Microbial and metabolic features in renal transplant recipients with post-transplantation diabetes mellitus[J]. *Int J Urol*, 2023, 30(6): 504-513. DOI: 10.1111/iju.15158.
- [6] 陈荣鑫, 赖兴强, 张磊, 等. 肾移植受者发生移植后糖尿病的危险因素分析及预测模型的构建[J]. *器官移植*, 2021, 12(3): 329-335. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.03.012. CHEN RX, LAI XQ, ZHANG L, et al. Analysis of risk factors and establishment of prediction model for post transplantation diabetes mellitus in renal transplant recipients[J]. *Organ Transplant*, 2021, 12(3): 329-335. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.03.012.
- [7] WANG L, HUANG J, LI Y, et al. Postoperative fasting plasma glucose and family history diabetes mellitus can predict post-transplantation diabetes mellitus in kidney transplant recipients[J]. *Endocrine*, 2023, 81(1): 58-66. DOI: 10.1007/s12020-023-03374-y.
- [8] SHARIF A, HECKING M, DE VRIES AP, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(9): 1992-2000. DOI: 10.1111/ajt.12850.
- [9] LIN Y, MOK M, HARRISON J, et al. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in solid organ transplant recipients with pre-existing type 2 or post-

- transplantation diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2023, 37(1): 100729. DOI: 10.1016/j.trre.2022.100729.
- [10] HARREITER J, RODEN M. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2023, 135(Suppl 1): 7-17. DOI: 10.1007/s00508-022-02122-y.
- [11] HECKING M, SHARIF A, ELLER K, et al. Management of post-transplant diabetes: immunosuppression, early prevention, and novel antidiabetics[J]. *Transpl Int*, 2021, 34(1): 27-48. DOI: 10.1111/tri.13783.
- [12] CHAITOU AR, VALMIKI S, VALMIKI M, et al. New-onset diabetes mellitus (NODM) after liver transplantation (lt): the ultimate non-diabetogenic immunosuppressive therapy[J]. *Cureus*, 2022, 14(3): e23635. DOI: 10.7759/cureus.23635.
- [13] JENSSEN T, HARTMANN A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(3): 172-188. DOI: 10.1038/s41574-018-0137-7.
- [14] PAUCHET A, SCHWOTZER N, LAMINE F, et al. Post-transplantation diabetes in kidney transplant: from the diabetologist point of view[J]. *Rev Med Suisse*, 2020, 16(697): 1200-1205.
- [15] SHIVASWAMY V, BOERNER B, LARSEN J. Post-Transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes[J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(1): 37-61. DOI: 10.1210/er.2015-1084.
- [16] ZHANG Z, SUN J, GUO M, et al. Progress of new-onset diabetes after liver and kidney transplantation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1091843. DOI: 10.3389/fendo.2023.1091843.
- [17] REID L, BAXTER F, FORBES S. Effects of islet transplantation on microvascular and macrovascular complications in type 1 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2021, 38(7): e14570. DOI: 10.1111/dme.14570.
- [18] KIM NG, SHARMA A, SAAB S. Cardiovascular and metabolic disease in the liver transplant recipient[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2020, 46/47: 101683. DOI: 10.1016/j.bpg.2020.101683.
- [19] DE VRIES DK, LINDEMAN JH, RINGERS J, et al. Donor brain death predisposes human kidney grafts to a proinflammatory reaction after transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(5): 1064-1070. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03466.x.
- [20] NAESENS M, LI L, YING L, et al. Expression of complement components differs between kidney allografts from living and deceased donors[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(8): 1839-1851. DOI: 10.1681/ASN.2008111145.
- [21] ABDELAZIZ TS, ALI AY, FATTHY M. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in kidney transplant recipients with post-transplant diabetes mellitus (PTDM)- a systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(6): 580-585. DOI: 10.2174/1573399815666190321144310.
- [22] 中华医学会器官移植学分会. 中国肝移植免疫抑制治疗与排斥反应诊疗规范(2019版)[J]. *器官移植*, 2021, 12(1): 8-14,28. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.01.002.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment specification for immunosuppressive therapy and rejection of liver transplantation in China (2019 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2021, 12(1): 8-14,28. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.01.002.
- [23] 张岑, 王文妍, 文力. 类固醇相关糖尿病风险防范及诊治[J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(8): 18-21. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.08.004.
- ZHANG C, WANG WY, WEN L. Risk prevention and treatment of steroid-induced diabetes mellitus[J]. *Clin Med J*, 2023, 21(8): 18-21. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.08.004.
- [24] WOODLE ES, FIRST MR, PIRSCH J, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(4): 564-577. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318187d1da.
- [25] WEBSTER AC, WOODROFFE RC, TAYLOR RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data[J]. *BMJ*, 2005, 331(7520): 810. DOI: 10.1136/bmj.38569.471007.AE.
- [26] NOGUEIRAS-ÁLVAREZ R, MORA-CUESTA VM, CIFRIÁN-MARTÍNEZ JM, et al. Calcineurin inhibitors' impact on cardiovascular and renal function, a descriptive study in lung transplant recipients from the North of Spain[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21207. DOI: 10.1038/s41598-022-25445-2.
- [27] WANG Z, JIANG Z, LU R, et al. Formulation strategies to provide oxygen-release to contrast local hypoxia for transplanted islets[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, 187:

- 130-140. DOI: 10.1016/j.ejpb.2023.04.015.
- [28] VAN LAECKE S, VAN BIESEN W, VERBEKE F, et al. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2009, 9(9): 2140-2149. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02752.x.
- [29] LOMBARDI Y, FRANÇOIS H. Belatacept in kidney transplantation: what are the true benefits? a systematic review[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 942665. DOI: 10.3389/fmed.2022.942665.
- [30] ARAKI M, FLECHNER SM, ISMAIL HR, et al. Posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs[J]. *Transplantation*, 2006, 81(3): 335-341. DOI: 10.1097/01.tp.0000195770.31960.18.
- [31] CAMAYA I, DONNELLY S, O'BRIEN B. Targeting the PI3K/Akt signaling pathway in pancreatic β -cells to enhance their survival and function: an emerging therapeutic strategy for type 1 diabetes[J]. *J Diabetes*, 2022, 14(4): 247-260. DOI: 10.1111/1753-0407.13252.
- [32] OTHMAN N, GHEITH O, AL-OTAIBI T, et al. Effect of structured diabetes education on diabetic angiopathies among kidney transplant recipients with posttransplant diabetes: kuwait experience[J]. *Exp Clin Transplant*, 2022, 20(Suppl 1): 46-54. DOI: 10.6002/ect.MESOT2021.O19.
- [33] DELOS SANTOS RB, HAGOPIAN JC, CHEN L, et al. Sitagliptin versus placebo to reduce the incidence and severity of posttransplant diabetes mellitus after kidney transplantation-a single-center, randomized, double-blind controlled trial[J]. *Transplantation*, 2023, 107(5): 1180-1187. DOI: 10.1097/TP.0000000000004373.
- [34] KATHIRVEL M, MALLICK S, SETHI P, et al. Randomized trial of steroid free immunosuppression with basiliximab induction in adult live donor liver transplantation (LDLT)[J]. *HPB (Oxford)*, 2021, 23(5): 666-674. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.09.012.
- [35] 尚梦月, 陈永忠, 保洁, 等. 慢性乙型肝炎合并代谢相关脂肪性肝病的临床及病理特点分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(2): 126-132. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220701-00362.
- SHANG MY, CHEN YZ, BAO J, et al. Analysis of clinical and pathological features of chronic hepatitis B combined with metabolic-associated fatty liver disease[J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31(2): 126-132. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220701-00362.
- [36] 张绍丽, 曹毛毛, 杨帆, 等. 1990—2019年中国人肝癌各病因疾病负担变化趋势分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2023, 22(1): 122-130. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221112-00687.
- ZHANG SL, CAO MM, YANG F, et al. Analysis of the change trend of etiological burden of disease of liver cancer in the Chinese population from 1990 to 2019[J]. *Chin J Dig Surg*, 2023, 22(1): 122-130. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20221112-00687.
- [37] PISANO G, FRACANZANI AL, CACCAMO L, et al. Cardiovascular risk after orthotopic liver transplantation, a review of the literature and preliminary results of a prospective study[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(40): 8869-8882. DOI: 10.3748/wjg.v22.i40.8869.
- [38] PATIL DT, YERIAN LM. Evolution of nonalcoholic fatty liver disease recurrence after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(10): 1147-1153. DOI: 10.1002/lt.23499.
- [39] ANDRADE AR, BITTENCOURT PL, CODES L, et al. New onset diabetes and non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation[J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(6): 932-940. DOI: 10.5604/01.3001.0010.5285.
- (收稿日期: 2023-08-02)
(本文编辑: 方引超 鄢加佳)