

## 肝移植后糖尿病发病原因的研究

赵志恒 陈立 肖萍 张维强

作者单位: 天津市,天津市第一中心医院检验科

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2012.02.013

肝移植后糖尿病 (post transplantation diabetes mellitus, PTDM) 是肝移植术后常见并发症之一<sup>[1]</sup>, 与受者预后密切相关。国外报道<sup>[2-7]</sup> 其发病率为 4%~27%。国内也有报道, 但数量不多。因此本文收集了 108 例肝移植患者, 测量其移植前后的胰岛素和空腹血糖水平, 以了解中国人 PTDM 的发病率。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2005-2008 年我院行肝移植手术患者 108 例, 年龄为 28~59 岁, 平均年龄 (47.1±8.2) 岁。糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 诊断标准依世界卫生组织“糖尿病专家委员会”的诊断标准: (1) 如患者有 DM 症状, 随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 及空腹血糖 ≥ 7.8 mmol/L 可诊断为 DM; (2) 如患者有 DM 症状, 但空腹血糖在 5.6~7.8 mmol/L 之间, 随机血糖在 7.8~11.1 mmol/L 之间, 进行口服糖耐量实验 (oral glucose tolerance test, OGTT), 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 即可诊断为 DM; (3) 如患者无 DM 症状, 除上述两项诊断标准外, 尚应加一项标准以明确诊断, 即葡萄糖负荷 1 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

**1.2 测量方法** OGTT 按 1999 年 WHO DM 诊断标准操作, 具体方法是: 空腹口服 75 g 葡萄糖, 同时测量血糖水平和胰岛素水平, 然后分别测量 0.5 h, 1 h, 2 h, 3 h 血糖水平。

**1.3 仪器与试剂** 血糖检测采用美国 BeckmanCX-20 全自动生化分析仪, 胰岛素检测采用上海罗氏 Cobas-2E 化学发光免疫分析仪。血糖试剂为 Beckman 公司配套试剂, 胰岛素试剂为罗氏公司生产配套试剂。

**1.4 统计学处理** 所有数据均经 SPSS 10.0 软件进行处理。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 行 *t* 检验; 计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

表 1 移植前后空腹血糖水平和胰岛素水平及 DM 发病率变化

项目	空腹血糖 (mmol/L)	<i>P</i> 值	胰岛素 (U/L)	<i>P</i> 值	发病率 (%)
移植前	4.06±0.14	-	65.72±2.91	-	9.00
移植后					
一月	5.35±0.37	0.01	48.96±1.03	0.02	21.00
二月	6.24±0.41	0.01	43.32±1.45	0.01	19.00
三月	7.03±0.82	0.00	40.11±1.89	0.01	24.00

移植前后血糖水平和胰岛素水平以及 DM 的发病率见表 1。从表 1 可看出, 移植后的血糖水平较移植前均有明显上升 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 移植后的胰岛素水平较移植前均有明显下降 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 移植后不论在 1 月, 2 月或 3 月的 DM 发病率均显著上升。其各自的变化趋势见图 1。从空腹血糖的变化趋势看, 其数值随移植时间的增加而增加。从胰岛素的变化趋势看, 其数值随时间的延长而降低。不过, DM 的发病率有所反复, 但数值基本上比较平稳, 即 PTDM 的发病率保持在 20% 左右。

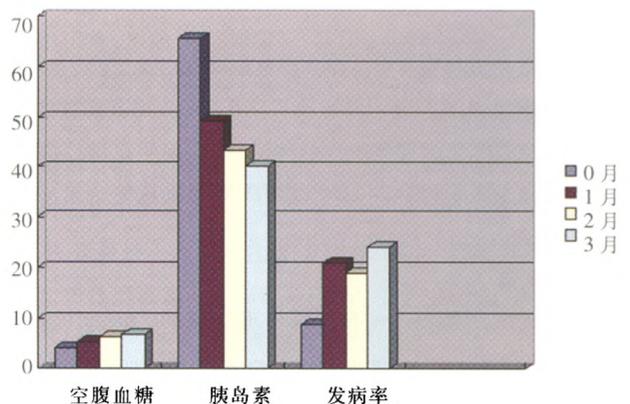


图 1 空腹血糖、胰岛素、发病率变化趋势图

## 3 讨论

PTDM 是移植后一种高发的代谢并发症, 对于肝移植患者, 本文研究结果发现一个月內 DM 的发病率可达 21.00%, 到三个月可达 24.00%, 相对于普通 DM 患者的发病率为 1% 左右<sup>[8]</sup>, 肝移植后的 DM 发病率是非常高的, 究其原因主要有以下几点: ① 目前已公认的免疫抑制剂类固醇激素、环孢素 (cyclosporine A, CSA)、他克莫司 (FK-506) 对 PTDM 的发生有着重要的促进作用。类固醇激素使用的时间和剂量是 PTDM 的独立危险因素。神经钙蛋白抑制剂 (calineurin in-

hibitor, CNI) 出现后 PTDM 发病率降低, 因为在控制急性排斥反应中, CNI 的应用可允许激素减量。然而 CSA 和 FK-506 都有致 DM 作用, 并可随大剂量激素的应用而加重。Gunnarsson 等<sup>[9]</sup>曾报告 6 例肝脏移植患者在抗排斥治疗中用 CSA 取代硫唑嘌呤后导致糖代谢恶化。大量病例统计显示, 以 CSA+强的松为主要抗排斥药物的肾移植患者, PTDM 发病率为 13.13%, 而硫唑嘌呤+强的松为主方案者仅 6.49% ( $P < 0.01$ ), 说明 CSA 与 PTDM 关系密切。Redom 等<sup>[10]</sup>认为, CSA 及 FK-506 均是通过抑制钙调蛋白的活性来阻断 IL-2 基因的转录。其导致胰岛素分泌降低并不是药物对胰岛素分泌有直接抑制作用, 而是通过对胰岛素基因转录的可逆的直接抑制效应, 导致胰岛素 mRNA 水平及胰岛素合成降低, 最终导致胰岛素分泌减少。这也解释了胰岛素数量在移植后下降的原因, 也同时说明了空腹血糖上升的原因。②DM 是一组以糖代谢紊乱为主要特征的代谢综合征, 肝脏是肝糖原分解和糖异生的重要器官, 肝病可以产生多种糖代谢障碍, 肝移植后肝细胞的葡萄糖己酶受损, 使葡萄糖浓度升高。③移植后, 由于胰高血糖素、生长激素的升高, 以及儿茶酚氨的上升, 使血液中的葡萄糖升高。上述因素相互累加, 促成肝移植后患者好发 PTDM。

PTDM 使肝移植受者生存率及移植物存活率下降, 感染、心血管病等患病率及死亡率增加<sup>[11]</sup>。为进一步提高肝移植成功率, 应加强围手术期糖尿病的防治, 住院期间定期监测血糖, 术后减少激素用量, 早期发现 PTDM 并采取综合措施进行治疗。

#### 4 参考文献

1 Davidson JA, Wilkinson A. New-onset diabetes after transplantation 2003 international consensus guidelines: an endocrinologist's view. *Diabetes Care*, 2004, 27: 805-810.  
2 Carson KL, Hunt CM. Medical problems occurring after orthotopic

liver transplantation. *Dig Dis Sci*, 1997, 42: 1666-1674.  
3 Trail KC, McCashland TM, Larsen JL, et al. Morbidity in patients with posttransplant diabetes mellitus following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg*, 1996, 2: 276-283.  
4 Steinmuller TH, Stockmann M, Bechstein WO, et al. Liver transplantation and diabetes mellitus. *J. Ep Clin Endocrinol Diabetes*, 2000, 108: 401-405.  
5 Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, et al. Longterm medical complications in Patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation*, 2000, 69: 781-789.  
6 Navassa M, Bustamante J, Marroni C, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation : prevalence and predictive factors. *J Hepatol*, 1996, 25: 64-71.  
7 Jain A, Reyes J, Kashyap R, et al. What have we learned about primary liver transplantation under tacrolimus immunosuppression? Long-term following up of the first 1000 patients. *Ann Surg*, 1999, 230: 441-448.  
8 Steimuller TH, Stockmann M, Bechstein WO, et al. Liver transplantation and diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2000, 108: 401-406.  
9 Gunnarsson R, Klintmalm G, Lundgren G, et al. Deterioration in glucose metabolism in pancreatic transplant recipients after conversion from azathioprine to cyclosporine. *Transplant Proc*, 1984, 16: 709-712.  
10 Redom JB, Olson LK, Armstrong MB et al. Effects of tacrolimus on human insulin gene expression, insulin mRNA levels and insulin secretion in HIT-T15 cells. *J Clin Invest*, 1996, 98: 2786.  
11 Liu LU, Schiano TD. Long-term care of the liver transplant recipient. *Clin Liver Dis*, 2007, 11: 397-416.

(收稿日期: 2012-04-10)

(本文编辑: 张志成)

## 消 息

### 中国医师协会检验医师分会网站信息

中国医师协会检验医师分会于 2004 年底创建中国医师协会检验医师分会网站, 至今已在互联网上推出 8 年了, 欢迎广大医务工作者浏览网站。本网站目前属于非赢利性网站, 建立的宗旨是加强检验与临床之间的合作, 为检验医师与临床医师提供一个交流的平台, 推动检验医师国际间的交流, 促进国内行业的发展, 服务于广大医务工作者和患者。

本网站的中文实名为: 中国医师协会检验医师分会

英文域名为: [www.cmdal.org](http://www.cmdal.org); [www.cmdal.com](http://www.cmdal.com)