

# 中国移植后糖尿病诊疗技术规范（2019版）

中华医学会器官移植学分会

**【摘要】** 为了进一步规范中国移植后糖尿病（PTDM）的诊断和治疗，中华医学会器官移植学分会组织器官移植专家和糖尿病专家，总结器官移植后血糖异常的国内外最新进展，在《中国器官移植术后糖尿病诊疗指南（2016版）》的基础上，结合临床实践，从PTDM的定义和诊断标准、流行病学、危险因素和发病机制、对移植受者和移植物预后的影响、预防及治疗策略等方面，制定PTDM诊疗技术规范（2019版）。

**【关键词】** 移植后糖尿病；2型糖尿病；空腹血糖；随机血糖；糖化血红蛋白；胰岛β细胞；空腹血糖受损；糖耐量减低

**【中图分类号】** R617, R587.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445（2019）01-0001-09

移植后糖尿病（post transplantation diabetes mellitus, PTDM）指器官移植术后发现的糖尿病，是器官移植后常见的并发症。PTDM能增加移植物相关并发症的风险，如排斥反应、移植物功能减退或丧失以及感染，最终影响受者的长期生存<sup>[1-3]</sup>。PTDM还会增加受者心血管疾病的发生率和病死率<sup>[4]</sup>。为了进一步规范其诊断和治疗，中华医学会器官移植学分会组织器官移植专家和糖尿病专家，总结器官移植后血糖异常的国内外最新进展，在《中国器官移植术后糖尿病诊疗指南（2016版）》的基础上，结合临床实践，制定本规范。

## 1 PTDM的定义和诊断标准

2003年，首个移植后新发糖尿病（new onset diabetes after transplantation, NODAT）指南由多个相关领域专家组成国际性的专家委员会制订<sup>[5]</sup>，首次提出了NODAT的概念，指器官移植前无糖尿病，术后出现糖代谢紊乱、空腹血糖受损（impaired fasting glucose, IFG）、糖耐量减低（impaired glucose tolerance, IGT）甚至发生糖尿病。该指南参照美国

糖尿病协会（American Diabetes Association, ADA）和世界卫生组织（World Health Organization, WHO）关于非移植人群的糖尿病诊断标准，定义NODAT的诊断标准：至少1次空腹血糖（fasting plasma glucose, FPG） $\geq 7$  mmol/L，随机血糖（random plasma glucose, RPG） $\geq 11.1$  mmol/L且有症状，或口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test, OGTT）中2h血糖 $\geq 11.1$  mmol/L。该定义并未排除移植术后早期的高血糖状态。

2014年，第2个国际指南发表，肾移植受者高血糖的诊断仍沿用ADA制订的糖尿病和糖尿病前期的诊断标准（表1），但对于疾病名称和诊断时机等进行了重大更新<sup>[6]</sup>。该指南将NODAT更名为PTDM，取消“新发”这个冠名，因为即使很多患者在移植后才诊断为糖尿病，也不能确定糖尿病是移植后新发生的。移植之前糖尿病的诊断与否，很大程度上与不同中心的筛查方法有关。多数中心仅采用FPG和糖化血红蛋白（HbA1c）筛查移植前受者，这两种方法灵敏度明显低于OGTT试验。因此，并不能明确移植受者术后出现的糖尿病是否为“新发”，故

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.01.001

基金项目：国家自然科学基金（81570680）

执笔作者单位：100091 北京，中国人民解放军总医院第八医学中心全军器官移植研究所（石炳毅），内分泌科（贾晓伟）；山西省第二人民医院（李宁）

通信作者：石炳毅，男，1953年生，博士，主任医师，博士研究生导师，研究方向为器官移植，Email: shibingyi666@126.com；李宁，Email: SXTYLining666@126.com

2014 年指南更改为 PTDM。同时, 由于移植术后早期病情不稳定、大剂量使用糖皮质激素、感染以及其他危险因素的存在, 很多患者出现糖耐量异常或达到糖尿病诊断标准, 但随着机体状态改善、运动量增加和糖皮质激素用量减少, 这种高血糖状态可恢复正常。新指南建议, 将 PTDM 的诊断时间推迟到患者出院之后、状态稳定且免疫抑制方案调整至日常维持剂量时。

## 2 PTDM 的流行病学

移植后数周内血糖升高非常普遍, 肾移植后床旁 RPG  $\geq 11.1$  mmol/L 的发生率为 87%<sup>[7]</sup>, 并非所有术后高血糖的移植受者最终都会转化为 PTDM。PTDM 发生率为 2%~50%, 发生率差异较大与各研究中心采取的筛查方法、诊断标准、观察时间以及术后免疫抑制方案的不同明确相关。肾移植中, PTDM 在移植后早期即可发生, 通常发生于术后 3~6 个月, 平均诊断时间为 4.3 个月<sup>[8]</sup>; PTDM 的 1 年累积发生率为 31.4%, 其中大部分发生于 6 个月内 (总体发生率 26.4%), 5 年后累积发生率为 46.3%<sup>[9]</sup>; 成人肾移植术后 36 个月 PTDM 发生率为 41%<sup>[10]</sup>; 移植 1 年后的年发生率下降至 4%~6%<sup>[11]</sup>。随着随访时间的延长, 肾移植后 PTDM 的发生率呈下降趋势, 部分 PTDM 患者的病情甚至能得到逆转<sup>[12-13]</sup>, 这可能与胰岛  $\beta$  细胞功能恢复有关<sup>[14]</sup>。在心脏、肝脏和肺脏移植受者中, PTDM 的发病情况也具有相似的特点<sup>[15-17]</sup>。

许多患者在移植前已出现血糖异常, 对等待肾移植患者行 OGTT, 37.1% 存在血糖异常, 包括 IFG 或 IGT, 8.1% 存在糖尿病。如果单纯筛查 FPG 则仅能发现

其中 22% 的糖尿病患者<sup>[18]</sup>。因此, 对等待移植的患者有必要采取合理的筛查措施以及及时发现血糖异常<sup>[11]</sup>。

## 3 PTDM 的危险因素和发病机制

不同实体器官移植受者发生 PTDM 的危险因素类似, 包括移植相关和非移植相关两大类<sup>[19]</sup>。非移植相关危险因素包括男性、年龄、种族、肥胖、基因易感性或糖尿病家族史、代谢综合征、移植前 IGT 或 IFG、炎症标志物升高、成人多囊肾、间质性肾炎等; 移植相关危险因素包括使用糖皮质激素、钙神经蛋白抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂、病毒感染、移植后体质量增加等。

胰岛素敏感性和胰岛素分泌功能的平衡是维持正常血糖水平的关键。PTDM 是一类与应用免疫抑制剂相关的糖尿病, 同时, 移植受者自身的糖尿病危险因素对于 PTDM 的发生至关重要。PTDM 与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的发病机制有相似性, 即同时出现外周胰岛素抵抗增加或胰岛素敏感性下降及胰岛  $\beta$  细胞分泌功能减弱, 从而导致糖耐量减低<sup>[12]</sup>。虽然肾移植术后受者的胰岛素敏感性可改善, 但胰岛素的分泌能力仍不足, 因此提示胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭可能是 PTDM 发生更为关键的因素<sup>[20-22]</sup>, 早期使用胰岛素保护  $\beta$  细胞功能有助于降低 PTDM 的发生率<sup>[23]</sup>。

### 3.1 免疫抑制剂的作用

CNI 是移植术后普遍应用的免疫抑制剂, 主要包括他克莫司 (tacrolimus, FK506) 和环孢素 (cyclosporine, CsA)<sup>[11]</sup>。由于钙神经蛋白/活化 T 细胞核因子 (nuclear

表 1 ADA 制定的糖尿病和糖尿病前期诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria of diabetes and prediabetes by ADA

诊 断	ADA 标准 <sup>a</sup>
糖尿病	糖尿病症状且 RPG $\geq 11.1$ mmol/L (200 mg/dL) 或 FPG $\geq 7.0$ mmol/L (126 mg/L) 或 2HPG $\geq 11.1$ mmol/L (200 mg/dL) 或 HbA1c $\geq 6.5\%$
糖尿病前期病变 (prediabetes)	
空腹血糖受损 (IFG)	FPG 5.6~6.9 mmol/L (100~124 mg/dL)
糖耐量减低 (IGT)	FPG 6.1~7.0 mmol/L 且 2HPG 7.8~11.0 mmol/L
高危患者	HbA1c 5.7%~6.4%
正常糖耐量	FPG < 5.6 mmol/L (100 mg/dL) 且 2HPG < 7.8 mmol/L (140 mg/dL) 且 HbA1c < 5.7%

RPG 为随机血糖, 指 1 日中不论上次进餐时间的任意时刻血糖; FPG 为空腹血糖, 指至少 8 h 无热量摄入; OGTT 为口服葡萄糖耐量试验, 使用 75 g 无水葡萄糖水溶液后口服进行; 2HPG 为 OGTT 2 h 血糖; HbA1c 为糖化血红蛋白; 糖尿病症状包括多尿、多饮和不明原因的体质量降低。<sup>a</sup> 血糖异常次日必须复查静脉血糖以确认诊断, 任何情况下都必须排除明确的急性代谢异常导致的高血糖

factor of activated T cells, NFAT) 通路能调节胰岛  $\beta$  细胞的生长和功能<sup>[24]</sup>, 因此使用 CNI 则不可避免地引起血糖升高, 甚至导致 PTDM。体内和体外研究均已证实这些效应<sup>[25-26]</sup>, 其中 FK506 的致病效应更强<sup>[27]</sup>。

糖皮质激素可通过刺激胰高血糖素分泌, 增加肝糖输出, 这一效应具有剂量相关性<sup>[28]</sup>。此外, 这类药物也可增加胰岛素抵抗并抑制胰岛素分泌<sup>[29]</sup>, 剂量进一步增加时, 可诱导胰岛细胞凋亡<sup>[30]</sup>。

mTOR 抑制剂影响胰岛素信号传导途径, 加重胰岛素抵抗, 同时具有抗增殖作用, 可抑制  $\beta$  细胞增殖, 促进  $\beta$  细胞凋亡。

其他免疫抑制剂, 如麦考酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 类<sup>[31]</sup>、硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA) 等的致病作用相对较低, 但联合用药可能增加发病风险<sup>[32]</sup>。

### 3.2 血糖负荷增加

高血糖本身是  $\beta$  细胞的应激因子, 高血糖可能通过氧化应激反应抑制胰岛素分泌, 并导致  $\beta$  细胞凋亡<sup>[33]</sup>。移植围手术期应激和麻醉相关的儿茶酚胺和炎症因子能拮抗胰岛素的作用, 导致血糖升高。此外, 常见的不健康饮食习惯, 如大量摄入快速吸收的碳水化合物和饱和脂肪酸以及围手术期缺乏运动, 均是导致血糖升高并发展为 PTDM 的因素<sup>[34]</sup>。

### 3.3 疾病状态的影响

胰岛素可通过肾脏清除, 终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 患者的胰岛素清除减慢<sup>[35]</sup>, 同时这些患者的胰岛素抵抗增加, 因此血糖维持相对平衡状态<sup>[31]</sup>。肾移植术后肾功能恢复, 胰岛素清除加快, 而胰岛素抵抗状态未解除, 因此出现胰岛素不足, 机体对胰岛素的需求增加, 进一步加重了  $\beta$  细胞的应激, 导致分泌功能受损, 血糖升高, 而高血糖本身也是  $\beta$  细胞的应激因子, 进一步加重了  $\beta$  细胞损伤。这就产生了一种高血糖、低胰岛素的恶性循环, 加速 PTDM 的发生, 影响受者的预后<sup>[36]</sup>。

### 3.4 其他危险因素的作用

传统的 T2DM 发病因素均已证实与 PTDM 发病密切相关。与 18~44 岁的患者相比, 移植时年龄  $\geq 45$  岁患者的 PTDM 发病风险增加 2.2 倍; 非白种人发病风险增加 2 倍; 移植前肥胖者发病风险显著升高; 移植后体质量自 60 kg 起每增加 10 kg, PTDM 的发病风险增加 1.4 倍; 移植前存在代谢综合征也

是 PTDM 的独立危险因素; 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 和巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染均会增加发病风险, 分别与胰岛素抵抗增加和胰岛细胞损害相关, 移植前积极抗病毒治疗能降低发病风险; 多种肾脏疾病如间质性肾炎、常染色体显性多囊肾 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 等均证实与 PTDM 风险增加有关。

总之, PTDM 发病的主要机制包括胰岛素敏感性降低和  $\beta$  细胞功能衰竭。多种因素与 PTDM 发病相关, 糖皮质激素、CNI 等免疫抑制剂是重要的致病因素。

## 4 PTDM 对移植受者和移植物预后的影响

PTDM 显著增加器官移植受者病死率以及心血管病风险, 并可能导致移植物功能丧失。在肾移植中, PTDM 受者病死率和移植肾失功风险增加, 且与心血管疾病风险升高密切相关, OGTT 血糖每升高 1 mmol/L 可导致全因病死率增加 5%、心血管死亡风险增加 6%、全因移植物功能丧失风险增加 3%<sup>[37]</sup>。其他器官移植受者的结果类似<sup>[15,17,38]</sup>。

## 5 PTDM 的预防

目前尚无证据明确特定的血糖指标与预后的相关性, 因此难以明确最理想的筛查手段。虽然有多项研究探讨了 PTDM 的预测工具, 但其实际效果仍有待进一步研究确定。

### 5.1 筛查指标

5.1.1 OGTT 诊断 PTDM 首选 OGTT, OGTT 是诊断 PTDM 的金标准。与普通人群相似, OGTT 较 FPG 更灵敏, 也能更有效地发现早期血糖异常 (IFG 或 IGT) 的患者, 但由于检查所需的时间、人力和物力较高, 限制了 OGTT 的广泛使用<sup>[6]</sup>。

5.1.2 HbA1c HbA1c 是普通人群的糖尿病诊断标准, 但对移植受者而言, 移植后早期骨髓抑制、肾功能不稳定、促红素和输血等因素均会干扰 HbA1c 的诊断效能。在移植后最初 12 个月, HbA1c 不能准确反映血糖升高, HbA1c 升高 ( $\geq 6.5\%$ ) 可作为 PTDM 的诊断标准, 但不应作为移植 1 年内唯一的实验室诊断标准<sup>[7]</sup>。HbA1c 取 5.7%~6.4% 为阈值时, 其阴性预测值在 93% 以上, 但其阳性预测值并不理想, 因此, HbA1c 是用于移植 2~3 个月后病情稳定受者的良好

筛查工具,但不能用于确诊 PTDM<sup>[39]</sup>。

5.1.3 FPG FPG 用于移植受者的筛查可能低估实际血糖异常的发生率。原因在于糖皮质激素的应用多在上午,其致高血糖效应在给药后 7~8 h 达到高峰。在肾移植受者术后 6 周内接受含糖皮质激素类药物治疗时,采用 4 pm (16:00) 毛细血管血糖的午后血糖监测法 (afternoon glucose monitoring, AGM) 发现血糖异常的效果优于 OGTT、FPG 以及 HbA1c<sup>[40]</sup>。

总之,术后早期采取 AGM,术后稳定期采用 HbA1c 进行筛查,再进行 OGTT 以确诊 PTDM 的策略,有助于减少 OGTT 的使用负担,并获得良好的诊断灵敏度<sup>[40]</sup>。HbA1c、AGM 筛查联合 OGTT 确诊的方式是兼具检查效率和诊断效能的理想方法。

## 5.2 移植前筛查和预防措施

所有准备接受移植的患者均应接受基线状态评估,包括完整的病史和家族史,以应对潜在的糖尿病和其他心血管代谢疾病的危险因素,如高血压、血脂异常和吸烟。应定期检查 FPG 或 OGTT 以评估血糖代谢状态,早期发现糖尿病前期病变 (IFG 或 IGT),诊断标准参见表 1。另外,对于准备行肾移植的患者,由于移植前存在病情和治疗措施的干扰,不适合用 HbA1c 进行筛查<sup>[41]</sup>。

高危患者应立即开始生活方式干预,超重患者至少减重 7%。必要时咨询营养师以加强干预,食谱结构应以低饱和脂肪酸和胆固醇、高负荷碳水化合物,以及膳食纤维为主,这对于合并血脂异常者尤为重要;鼓励患者进行体育锻炼,以每周至少 150 min 的活动量为宜;对于 HCV 感染的患者,应积极采取药物进行抗病毒治疗并获得持续的抗病毒效果,抗 HCV 治疗有助于降低 PTDM 的发生率;合并高血压和高脂血症者,应采取相应的措施控制,以减少整体心血管事件的风险<sup>[41-42]</sup>。

在完善上述综合性术前评估的基础上,根据患者的个体风险特征,进行前瞻性的个体化免疫抑制方案设计,这样有利于在保证移植器官安全最大化的基础上,降低 PTDM 的发病风险<sup>[43]</sup>。

## 5.3 移植后筛查和预防措施

由于大剂量使用糖皮质激素,移植后 1 周时约 66% 的患者出现高血糖<sup>[44]</sup>。在免疫抑制剂调整至维持剂量之前,建议监测血糖。由大剂量糖皮质激素、手术应激、术后疼痛导致的高血糖,推荐使用胰岛素<sup>[45]</sup>。严格控制血糖有引发低血糖的风险,住院患

者建议参考以下目标<sup>[45]</sup>: 监护病房患者,随机血糖控制在 7.8~10.0 mmol/L; 普通病房患者,空腹血糖 <7.8 mmol/L,餐后高峰血糖 <10.0 mmol/L; 出院之后,空腹血糖控制在 5.0~7.2 mmol/L,餐后高峰血糖 ≤10.0 mmol/L。PTDM 最易发生在移植后 6 个月之内,因此,这段时间需定期严密监测血糖并对移植受者进行生活方式指导。

移植后血糖异常以及糖尿病前期状态是 PTDM 发病的强力预测因素,因此对所有移植受者可筛查 FPG、HbA1c,具有多种危险因素的高危患者应加做 OGTT。筛查频率: 术后 4 周内每周 1 次; 随后 1 年中每 3 个月 1 次; 此后每年筛查 1 次。此外, CNI、mTOR 抑制剂或糖皮质激素治疗启动或剂量显著增加时,也应进行血糖筛查<sup>[43,46]</sup>。

由于移植术后高血糖普遍存在,所有移植受者应开展血糖自我监测。移植后早期 AGM 较 FPG 更为灵敏,是良好的自我监测指标<sup>[14]</sup>。

## 6 PTDM 的治疗策略

PTDM 出现后,移植受者应该常规接受 FPG 和 HbA1c 复查。可将 HbA1c 7.0%~7.5% 作为治疗目标,每 3 个月复查 1 次。为避免低血糖反应, HbA1c 治疗目标不宜 ≤6.0%。贫血或肾功能不全者,应谨慎解读 HbA1c 值。接受非药物治疗、口服降糖药物或胰岛素治疗者应鼓励进行自我血糖监测。理想的 FPG 为 5.0~7.2 mmol/L,餐后高峰血糖 <10 mmol/L,而睡前血糖为 6.1~8.3 mmol/L<sup>[46-47]</sup>。

PTDM 受者血糖调控变化频繁,对血脂存在影响,故应经常检测血脂水平,包括低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、总胆固醇 (TC) 和甘油三酯 (TG)。此外,还应每年接受糖尿病并发症筛查,如视网膜病变、糖尿病肾病和微量白蛋白尿。移植后早期生活方式的改变措施应继续贯彻执行<sup>[41-42,46]</sup>。

### 6.1 免疫抑制方案调整

免疫抑制剂的使用是 PTDM 发病中重要的移植相关性可调控因子,因此调整免疫抑制方案在 PTDM 的防治策略中占据重要地位。但这一策略的实施有赖于充分平衡排斥反应和 PTDM 的风险,以预防 PTDM 为目的调整免疫抑制剂必须在确保器官移植安全、不增加排斥反应的前提下进行。关于免疫抑制剂的选择,并无明确的指南和推荐。早期糖皮质激素

减量或停药有可能降低 PTDM 的发生率。

虽然使用免疫抑制剂治疗是 PTDM 的主要因素,但移植排斥的风险大于 PTDM 的风险,治疗糖尿病的目标是适当地治疗高血糖而不管免疫抑制类型如何<sup>[48]</sup>,免疫抑制剂能为受者和移植植物存活提供最好的结果,无论 PTDM 的风险如何,都应该使用<sup>[49]</sup>。

## 6.2 胰岛素

在一般人群中,新诊断的 T2DM 患者接受早期胰岛素治疗有利于长期血糖控制,甚至达到病情缓解<sup>[50-51]</sup>。在移植受者中,以血糖 6.1~6.7 mmol/L 为治疗目标时,早期使用基础胰岛素治疗既可明显降低 PTDM 的发生率和 HbA1c 水平,又不增加症状性低血糖等不良事件的发生率。此种方法可改善治疗组 OGTT 相关的胰岛 β 细胞功能<sup>[23]</sup>。器官移植术后早期胰岛素治疗能够预防 PTDM 的发生,且在后期的治疗中仍居重要地位<sup>[14]</sup>。

胰岛素治疗的启动时机、治疗强度和持续时间仍有待明确。根据现有的证据,胰岛素作为预防性治疗策略时,以 FPG、AGM>11.1 mmol/L 为启动阈值,术后第 1 周控制平均血糖 <10 mmol/L 且 HbA1c<8% 是安全的<sup>[52]</sup>。

PTDM 确诊后的长期治疗策略中,胰岛素既可用于急性高血糖(血糖>13.9 mmol/L)的快速降糖治疗,也可以作为日常单药或联合治疗手段。PTDM 的治疗可选用胰岛素标准方案:基础胰岛素、基础+餐前胰岛素或混合方案。

## 6.3 口服降糖药

多种类型的口服降糖药可用于 PTDM 的治疗(表 2)。目前还没有研究证实哪种非胰岛素药物对 PTDM 最安全或最有效。药物的选择通常是根据药物的不良反应和可能与受者的免疫抑制方案的相互作用作出的<sup>[53]</sup>。

表 2 现有降糖药物的临床使用小结

Table 2 Summary of the clinical use of available hypoglycemic drugs

制 剂	作用机制	优点	缺点	肾功能不全时的剂量
双胍类 (二甲双胍)	减少肝糖输出; 改善胰岛素抵抗	减轻体质量,不增加低血糖风险;降低肥胖 T2DM 患者心血管事件和死亡风险;价廉	胃肠道反应;肾功能不全时乳酸酸中毒	减量:CKD 3a 期 停用:GFR<45 mL/min
磺脲类(格列吡嗪、格列齐特等)	促进胰岛 β 细胞释放胰岛素	可降低 HbA1c 1%~2%	低血糖、体质量增加、肾功能不全时蓄积液体滞留、增加心力衰竭风险;增加骨质疏松、骨折、膀胱癌风险	减量:CKD 3 期 禁用:CKD 4~5 期
噻唑烷二酮类(罗格列酮、吡格列酮)	增加胰岛素敏感性	经肝脏代谢并不增加血糖风险		无需调整:CKD 1~3a 期 慎用:CKD 3b~5 期
格列奈类(瑞格列奈 <sup>1</sup> 、那格列奈 <sup>2</sup> )	促进早时相胰岛素分泌	吸收快、起效快、作用时间短、降低餐后血糖、不加速肾衰竭 <sup>1</sup>	低血糖、体质量增加、肾衰竭时剂量调整 <sup>2</sup>	无需调整 <sup>1</sup> :CKD 1~5 期 无需调整 <sup>2</sup> :CKD 1~3a 期 减量 <sup>2</sup> :CKD 3b~4 期 慎用 <sup>2</sup> :CKD 5 期
GLP-1 受体激动剂(依克那肽 <sup>3</sup> 、利拉鲁肽 <sup>4</sup> )	促进胰岛素分泌、减少胰高血糖素产生、增加饱腹感	不增加体质量(可能降低)、低血糖风险小、降血压	胃肠道反应、胰腺炎影响药物吸收、价格昂贵、肾功能损害、产生抗体	慎用 <sup>3</sup> :eGFR 30~50 mL/min 禁用 <sup>3</sup> :eGFR<30 mL/min 禁用 <sup>4</sup> :eGFR<60 mL/min
α 糖苷酶抑制剂(阿卡波糖)	延缓胃肠道碳水化合物吸收	低血糖事件少、不增加体质量且有减轻趋势	胃肠道反应	禁用:CKD 4~5 期
DDP-4 抑制剂(西格列汀 <sup>5</sup> 、维格列汀 <sup>6</sup> 、利格列汀 <sup>6</sup> 、沙格列汀 <sup>7</sup> )	减慢肠促胰岛素失活	不增加体质量	价格昂贵、胰腺炎风险、可能致癌	禁用 <sup>5</sup> :eGFR<50 mL/min 无需调整 <sup>6</sup> 减量 <sup>7</sup>
胰岛素	外源性降糖激素	有效减少微血管和大血管并发症,无“封顶效应”,剂型丰富方便个体化治疗	体质量增加、皮下给药、低血糖、可能致癌	常常需要减量

GLP-1 为胰高血糖素样肽 -1; DDP-4 为二肽基肽酶 -4; eGFR 为估算肾小球滤过率; GFR 为肾小球滤过率; CKD 为慢性肾脏疾病; 相同的上标数字为同一药物

肾功能不全时需要调整剂量的口服降糖药包括磺脲类、双胍类、格列奈类、胰高血糖素样肽 (glucagon like peptide, GLP) -1 受体激动剂或二肽基肽酶 (dipeptidyl peptidase, DDP) -4 抑制剂。需监测肝功能的口服降糖药包括磺脲类和噻唑烷二酮 (thiozolidinediones, TZD) 类。TZD 已成功地应用于肝、肾移植受者, 不良反应包括水钠潴留、心力衰竭和骨含量减少<sup>[54-55]</sup>;  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂相关的频繁腹泻和腹胀可严重影响患者的依从性<sup>[14]</sup>; 二甲双胍对肾功能的影响应予以关注, 一般认为, 肾小球滤过率 >60 mL/min 时可安全使用<sup>[19]</sup>, 二甲双胍在肾移植受者中是安全的<sup>[56]</sup>, 但在其他类型的器官移植中尚未确定其安全性; DDP-4 抑制剂不与免疫抑制剂相互作用, 在小型临床试验中显示出安全性<sup>[57-58]</sup>。结合  $\beta$  细胞功能衰竭机制和早期保护  $\beta$  细胞功能的治疗理念, 在权衡不良反应的前提下, 优先选择安全性良好、兼具  $\beta$  细胞保护作用的二甲双胍和 DDP-4 抑制剂, 避免磺脲类促泌剂的应用可能对保护胰腺分泌功能有益。

#### 6.4 整体治疗策略

既往指南推荐按“改变生活方式→口服降糖药→胰岛素治疗”的“阶梯化”策略治疗 PTDM<sup>[47]</sup>。近年来随着对  $\beta$  细胞功能衰竭在糖尿病发病中作用的进一步认识, 以及早期胰岛功能保护治疗理念的形成, 这一治疗策略已经得到修正, 临床经验证明胰岛素是这种状态下唯一迅速、安全、有效的降糖药物。目前常用的方案是: 在密切监测的基础上, 使用胰岛素泵给药, 给予中长效基础胰岛素 + 短效胰岛素应对术后早期高血糖, 稳定后逐步转变成胰岛素、口服降糖药、生活方式改变的综合性治疗策略。保护胰岛素分泌功能是实施这一策略的关键要素<sup>[6,14]</sup>。

#### 6.5 控制合并症

血脂异常和高血压是 PTDM 的主要合并症, 与心血管疾病风险相关的病死率和并发症密切相关。临床上应根据受者的病情, 制定个体化的调脂、降压目标。调脂药物中, 他汀类药物作为移植后高胆固醇血症的一线用药, 但部分他汀类药物对免疫抑制剂代谢有影响, 应谨慎选用; 高甘油三酯血症可选用鱼油、 $\Omega$  高甘替代物或贝特类药物, 但要注意贝特类药物的肾脏不良反应。在各种器官移植中, 降压药物均无明显禁忌, 可根据利弊权衡单药或联合治疗, 目标血压 <130/80 mmHg (10 mmHg=1.33 kPa)。

## 7 小结

血糖水平是移植后早期和远期管理的重要内容。PTDM 是器官移植后的重要并发症, 目前对于 PTDM 的发病机制、危险因素、预防、口服降糖药物应用的临床数据以及长期高血糖的不良结局等很多方面的认识尚不足。早期保护胰腺分泌功能是重要的防治理念, 未来有赖于更多的基础和临床研究提供证据, 以提高 PTDM 的预防和治疗质量, 改善器官移植受者的预后。

#### 执笔作者:

石炳毅 贾晓伟 李 宁

主审专家: 石炳毅

#### 审稿专家:

敖建华 中国人民解放军总医院第一医学中心  
 蔡 明 中国人民解放军总医院第八医学中心  
 陈 刚 华中科技大学附属同济医院  
 陈 正 广州医科大学附属第二医院  
 陈静瑜 无锡市人民医院  
 陈忠华 华中科技大学附属同济医院  
 丰贵文 郑州大学第一附属医院  
 付绍杰 南方医科大学南方医院  
 傅耀文 吉林大学第一医院  
 宫念樵 华中科技大学附属同济医院  
 郭 晖 华中科技大学附属同济医院  
 黄 洁 中国医学科学院阜外医院  
 黄赤兵 陆军军医大学新桥医院  
 霍 枫 中国人民解放军南部战区总医院  
 鞠卫强 中山大学附属第一医院  
 巨春蓉 广州医科大学附属第一医院  
 李 宁 山西省第二人民医院  
 李新长 江西省人民医院  
 林 涛 四川大学华西医院  
 刘 龙 中国人民解放军北部战区总医院  
 马麟麟 首都医科大学附属北京友谊医院  
 门同义 山东大学附属千佛山医院  
 明长生 华中科技大学附属同济医院  
 彭龙开 中南大学湘雅二医院  
 齐海智 中南大学湘雅二医院  
 曲青山 郑州人民医院  
 石炳毅 中国人民解放军总医院第八医学中心

睢维国 中国人民解放军第181医院  
 孙启全 中山大学附属第三医院  
 孙煦勇 中国人民解放军第303医院  
 田普训 西安交通大学第一附属医院  
 王 钢 吉林大学第一医院  
 王 莉 四川大学华西医院  
 王 毅 南华大学附属第二医院  
 王洪伟 山东大学第二医院  
 王彦峰 武汉大学中南医院  
 王长希 中山大学附属第一医院  
 吴建永 浙江大学医学院附属第一医院  
 武小桐 山西省第二人民医院  
 薛武军 西安交通大学第一附属医院  
 张伟杰 华中科技大学附属同济医院  
 张小东 首都医科大学附属北京朝阳医院  
 赵 明 南方医科大学珠江医院  
 郑 瑾 西安交通大学第一附属医院  
 周江桥 武汉大学人民医院

#### 参考文献：

- [1] VALDERHAUG TG, HJELMESÆTH J, JENSSEN T, et al. Early posttransplantation hyperglycemia in kidney transplant recipients is associated with overall long-term graft losses[J]. *Transplantation*, 2012, 94(7):714-720. DOI: 10.1097/TP.0b013e31825f4434.
- [2] SIRAJ ES, ABACAN C, CHINNAPPA P, et al. Risk factors and outcomes associated with posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(5):1685-1689. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.12.062.
- [3] COLE EH, JOHNSTON O, ROSE CL, et al. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(3):814-821. DOI: 10.2215/CJN.04681107.
- [4] WAUTERS RP, COSIO FG, SUAREZ FERNANDEZ ML, et al. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2012, 94(4): 377-382.
- [5] DAVIDSON J, WILKINSON A, DANTAL J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003[J]. *Transplantation*, 2003, 75(10 Suppl):SS3-SS24.
- [6] 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.
- [7] CHAKKERA HA, WEIL EJ, CASTRO J, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(4):853-859. DOI: 10.2215/CJN.05471008.
- [8] COTOVIO P, NEVES M, RODRIGUES L, et al. New-onset diabetes after transplantation: assessment of risk factors and clinical outcomes[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(3):1079-1083. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.03.009.
- [9] BAYER ND, COCHETTI PT, ANIL KUMAR MS, et al. Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation[J]. *Transplantation*, 2010, 90(8):861-866. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181f1543c.
- [10] U.S. Renal Data System. USRDS 2013 Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States[M]. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2013.
- [11] CHAKKERA HA, WEIL EJ, PHAM PT, et al. Can new-onset diabetes after kidney transplant be prevented?[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5):1406-1412. DOI: 10.2337/dc12-2067.
- [12] CAILLARD S, EPRINCHARD L, PERRIN P, et al. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test[J]. *Transplantation*, 2011, 91(7):757-764. DOI: 10.1097/TP.0b013e31820f0877.
- [13] HORNUM M, JØRGENSEN KA, HANSEN JM, et al. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation in Denmark[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(4):709-716. DOI: 10.2215/CJN.05360709.
- [14] HECKING M, WERZOWA J, HAIDINGER M, et al. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(3):550-566. DOI: 10.1093/ndt/gfs583.
- [15] LUND LH, EDWARDS LB, KUCHERYAVAYA AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: early graft failure[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34(10):1244-1254. DOI: 10.1016/j.healun.2015.08.003.
- [16] ABE T, ONOE T, TAHARA H, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus and progressive impairment of glucose metabolism after living-

- donor liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(3):865-869. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.12.027.
- [17] HACKMAN KL, SNELL GI, BACH LA. Prevalence and predictors of diabetes after lung transplantation: a prospective, longitudinal study[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(11):2919-2925. DOI: 10.2337/dc14-0663.
- [18] BERGREM HA, VALDERHAUG TG, HARTMANN A, et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(4):616-622. DOI: 10.2215/CJN.07501009.
- [19] TUFTON N, AHMAD S, ROLFE C, et al. New-onset diabetes after renal transplantation[J]. *Diabet Med*, 2014, 31(11):1284-1292. DOI: 10.1111/dme.12534.
- [20] HAGEN M, HJELMESAETH J, JENSSEN T, et al. A 6-year prospective study on new onset diabetes mellitus, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(10):2154-2159.
- [21] NAM JH, MUN JI, KIM SI, et al. beta-Cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus[J]. *Transplantation*, 2001, 71(10):1417-1423.
- [22] SHIMIZU M, IINO Y, TERASHI A. Improvement of insulin sensitivity after renal transplantation measured by a glucose clamp technique[J]. *Nihon Ika Daigaku Zasshi*, 1998, 65(1):50-54.
- [23] HECKING M, HAIDINGER M, DÖLLER D, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(4):739-749. DOI: 10.1681/ASN.2011080835.
- [24] HEIT JJ, APELQVIST AA, GU X, et al. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function[J]. *Nature*, 2006, 443(7109):345-349.
- [25] REDMON JB, OLSON LK, ARMSTRONG MB, et al. Effects of tacrolimus (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels, and insulin secretion in HIT-T15 cells[J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(12):2786-2793.
- [26] HEROLD KC, NAGAMATSU S, BUSE JB, et al. Inhibition of glucose-stimulated insulin release from beta TC3 cells and rodent islets by an analog of FK506[J]. *Transplantation*, 1993, 55(1):186-192.
- [27] VINCENTI F, FRIMAN S, SCHEUERMANN E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus[J]. *Am J Transplant*, 2007, 7(6):1506-1514.
- [28] HUSCHER D, THIELE K, GROMNICA-IHLE E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(7):1119-1124. DOI: 10.1136/ard.2008.092163.
- [29] QI D, RODRIGUES B. Glucocorticoids produce whole body insulin resistance with changes in cardiac metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(3):E654-E667.
- [30] ULLRICH S, BERCHTOLD S, RANTA F, et al. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) mediates glucocorticoid-induced inhibition of insulin secretion[J]. *Diabetes*, 2005, 54(4):1090-1099.
- [31] BECKER B, KRONENBERG F, KIELSTEIN JT, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(4):1091-1098.
- [32] KASISKE BL, SNYDER JJ, GILBERTSON D, et al. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States[J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(2):178-185.
- [33] ORTEGA-CAMARILLO C, GUZMÁN-GRENFELL AM, GARCÍA-MACEDO R, et al. Hyperglycemia induces apoptosis and p53 mobilization to mitochondria in RINm5F cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2006, 281(1/2):163-171.
- [34] SMILEY DD, UMPIERREZ GE. Perioperative glucose control in the diabetic or nondiabetic patient[J]. *South Med J*, 2006, 99(6):580-591.
- [35] RABKIN R, RYAN MP, DUCKWORTH WC. The renal metabolism of insulin[J]. *Diabetologia*, 1984, 27(3):351-357.
- [36] CLEMENT S, BRAITHWAITE SS, MAGEE MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(2):553-591.
- [37] OPELZ G, DÖHLER B. Cardiovascular death in kidney recipients treated with renin-angiotensin system blockers[J]. *Transplantation*, 2014, 97(3):310-315. DOI: 10.1097/01.TP.0000437672.78716.28.
- [38] HACKMAN KL, BAILEY MJ, SNELL GI, et al. Diabetes is a major risk factor for mortality after lung transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(2):438-445. DOI: 10.1111/ajt.12561.
- [39] LANGSFORD D, DWYER K. Dysglycemia after renal transplantation: definition, pathogenesis, outcomes and implications for management[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(10):1132-1151. DOI: 10.4239/wjd.v6.i10.1132.
- [40] YATES CJ, FOURLANOS S, COLMAN PG, et al. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin[J]. *Transplantation*, 2013, 96(8):726-



731. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182a012f3.
- [41] WILKINSON A, DAVIDSON J, DOTTA F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation[J]. Clin Transplant, 2005, 19(3):291-298.
- [42] PHAM PT, PHAM PM, PHAM SV, et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2011, 4:175-186. DOI: 10.2147/DMSO.S19027.
- [43] JUAN KHONG M, PING CHONG CH. Prevention and management of new-onset diabetes mellitus in kidney transplantation[J]. Neth J Med, 2014, 72(3):127-134.
- [44] COSIO FG, KUDVA Y, VAN DER VELDE M, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation[J]. Kidney Int, 2005, 67(6):2415-2421.
- [45] 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.
- [46] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2009, 9 (Suppl 3): S1-S155. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
- [47] DAVIDSON JA, WILKINSON A, International Expert Panel on New-Onset Diabetes after Transplantation. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view[J]. Diabetes Care, 2004, 27(3):805-812.
- [48] YOUNG-HYMAN DL, DAVIS CL. Disordered eating behavior in individuals with diabetes: importance of context, evaluation, and classification[J]. Diabetes Care, 2010, 33(3):683-689. DOI: 10.2337/dc08-1077.
- [49] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018[J]. Diabetes Care, 2018, 41(Suppl 1): S13-S27. DOI: 10.2337/dc18-S002.
- [50] LI Y, XU W, LIAO Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function[J]. Diabetes Care, 2004, 27(11):2597-2602.
- [51] WENG J, LI Y, XU W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial[J]. Lancet, 2008, 371(9626):1753-1760.
- [52] JENSSEN T, HARTMANN A. Prevention and management of transplant-associated diabetes[J]. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12(17): 2641-2655. DOI: 10.1517/14656566.2011.628936.
- [53] MORA S, AMES JM, MANSON JE. Low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: shared decision making in clinical practice[J]. JAMA, 2016, 316(7):709-710. DOI: 10.1001/jama.2016.8362.
- [54] BAX JJ, YOUNG LH, FRYE RL, et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes[J]. Diabetes Care, 2007, 30(10):2729-2736.
- [55] BODEN WE, O'ROURKE RA, TEO KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2007, 356(15):1503-1516.
- [56] BHATT DL, BONACA MP, BANSILAL S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(23):2732-2740. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.529.
- [57] BARI 2D Study Group, FRYE RL, AUGUST P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2009, 360(24):2503-2515. DOI: 10.1056/NEJMoa0805796.
- [58] WACKERS FJ, CHYUN DA, YOUNG LH, et al. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study[J]. Diabetes Care, 2007, 30(11):2892-2898.

( 收稿日期 : 2018-11-01 )  
( 本文编辑 : 邬加佳 吴秋玲 )