·综述·

DOI：10.12449/JCH250736

肝移植术后糖尿病危险因素及其预防

王　浩[1,2]，樊永强[1,2]，刘　丰[3]，史志勇[1]，张　瑞[1]，徐　钧[1]

1 山西医科大学第一医院肝胆外科及肝脏移植中心，太原 030001

2 山西医科大学第一临床医学院，太原 030001

3 山西省肿瘤医院，中国医学科学院肿瘤医院山西医院，山西医科大学附属肿瘤医院头颈外科，太原 031000

通信作者：徐钧，junxuty@163.com（ORCID：0000-0003-3755-9660）

摘要：近年来，肝移植受者生存期不断延长，移植术后糖尿病影响患者长期生存的严重并发症愈发受到关注。移植术后糖尿病会增加感染和心血管事件的发生风险，进而影响移植物和患者的生存率，因此识别并干预高危人群对改善患者预后至关重要。本文综述了肝移植术后糖尿病的危险因素，旨在加深对移植术后糖尿病的认识，为疾病的预防和治疗提供理论依据。

关键词：肝移植；终末期肝病；糖尿病；危险因素

基金项目：山西省重点实验室项目（202204010931008）；山西省中央引导地方科技发展资金项目（YDZJSX2021B012）；国家自然科学基金（82470693）；山西省重点研发计划（202302130501013）

Risk factors for diabetes after liver transplantation and related preventive measures

WANG Hao[1,2], *FAN Yongqiang*[1,2], *LIU Feng*[3], *SHI Zhiyong*[1], *ZHANG Rui*[1], *XU Jun*[1]

1. Department of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplant Center, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 3. Department of Head and Neck Surgery, Shanxi Provincial Cancer Hospital, Shanxi Hospital Affiliated to Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 031000, China

Corresponding author: XU Jun, junxuty@163.com (ORCID: 0000-0003-3755-9660)

Abstract: In recent years, as the survival time of liver transplant recipients continues to increase, serious complications after transplantation, including diabetes, which affects the long-term survival of patients, have attracted more and more attention. Diabetes after liver transplantation can increase the risk of infection and cardiovascular disease, which in turn affects the survival rate of grafts and patients, and therefore, identification and intervention for high-risk populations are of great importance for improving the prognosis of patients. This article reviews the risk factors for diabetes after liver transplantation, in order to deepen the understanding of diabetes after liver transplantation and provide a theoretical basis for disease prevention and treatment.

Key words: Liver Transplantation; End Stage Liver Disease; Diabetes Mellitus; Risk Factors

Research funding: Shanxi Provincial Key Laboratory Project (202204010931008); Shanxi Central Guidance Local Science and Technology Development Fund Project (YDZJSX2021B012); National Natural Science Foundation of China (82470693); Shanxi Key Research and Development Program (202302130501013)

肝移植是目前治疗慢性终末期肝病和急性肝衰竭的主要方法[1]，随着手术技术和围术期管理水平的提高，肝移植受者术后生存率显著提高，5年生存率为66.9%～80.7%[2-3]。随着生存期的延长，移植术后糖尿病（post-transplantation diabetes mellitus，PTDM）等影响患者长期生存的并发症日益受到关注。PTDM是肝移植

受者最常见的代谢并发症[4]，移植相关因素（如免疫抑制剂）和传统风险因素（如肥胖、遗传）都可能导致PTDM的发生。PTDM会显著增加肝移植受者心血管疾病、感染、慢性肾衰竭和胆道并发症的风险，降低患者的存活率[5-7]，其中心血管疾病风险尤为突出[8]，PTDM对长期生存的负面影响随时间逐渐累积，严重影响肝移植受者的长期生存预后及生活质量[9]。目前，PTDM的研究主要集中在肾移植领域，肝移植受者的研究相对较少，导致一些肝移植中心对PTDM的认识和重视不足，难以有效评估PTDM的发生风险并采取相应的预防措施。因此，深入了解肝移植受者PTDM的危险因素对于改善患者预后具有重要意义。

1 PTDM的定义和诊断标准

移植术后糖尿病的定义一度饱受争议。2014年之前，移植术后糖尿病采用“NODAT（移植术后新发糖尿病）”表示，从定义上排除了术前已存在的糖尿病，然而，由于许多移植中心难以在术前进行有效的糖尿病筛查，很难将术后新出现的糖尿病和术前已存在的糖尿病区分开，因此，2014年国际共识会议[10]建议用PTDM表示移植术后糖尿病。PTDM的定义为移植术后新诊断的糖尿病，强调诊断时间点在移植后，而不论其实际发生时间。该定义包括移植前未确诊的糖尿病，且诊断需在患者免疫抑制治疗稳定且无急性感染的情况下进行，以避免术后早期因手术应激、急性感染、免疫抑制及激素冲击等干扰因素导致暂时性血糖异常。然而，对于PTDM的诊断时间点，目前尚未达成广泛共识，部分研究建议将移植术后45 d作为诊断起始时间点[11]。

目前，PTDM的诊断标准依据美国糖尿病协会（ADA）指南（表1），若术后高血糖未达到PTDM诊断阈值（空腹血糖受损和/或糖耐量受损），则诊断为糖尿病前期（表2）[10]。

口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）是诊断PTDM的金标准，不仅能提高PTDM的检出率，还可用于诊断糖耐量受损，后者是导致PTDM长期发展、心血管疾病和死亡的独立危险因素[11]，但由于OGTT耗时耗力，难以广泛应用，故建议优先筛选高风险人群。FPG对PTDM的诊断推荐采用ADA标准（5.6 mmol/L），而非世界卫生组织指南（6.1 mmol/L），研究发现FPG对PTDM的诊断敏感性较低[10]。另外，HbA1c虽已用于普通人群2型糖尿病的诊断，但对PTDM的诊断价值有限，术后HbA1c水平易受贫血和免疫抑制剂等因素的干扰，因此，需结合OGTT确认HbA1c异常的患者，同时HbA1c正常也不能排除PTDM[10]。

表1 糖尿病诊断标准（ADA）

Table 1 Diagnostic criteria for diabetes mellitus（ADA）

诊断标准	静脉血浆葡萄糖或HbA1c水平
典型糖尿病症状	
随机血糖	≥11.1 mmol/L
或加上FPG	≥7.0 mmol/L
或加上2HPG	≥11.1 mmol/L
或加上HbA1c	≥6.5%

注：典型糖尿病症状包括烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体质量下降。无糖尿病典型症状者，须改日复查确认。FPG，空腹血糖；2HPG，餐后2 h血糖；HbA1c，糖化血红蛋白。

表2 糖代谢状态分类（ADA）

Table 2 Classification of glucose metabolic status（ADA）

糖代谢状态	诊断标准
正常血糖	FPG<5.6 mmol/L和2HPG<7.8 mmol/L和HbA1c<5.7%
空腹血糖受损	FPG 5.6～6.9 mmol/L
糖耐量受损	FPG<7.0 mmol/L和2HPG 7.8～11.0 mmol/L
患糖尿病风险增加	HbA1c 5.7%～6.4%

2 肝移植受者PTDM的流行病学

肝移植受者PTDM的发生受多方面因素影响，且不同研究中诊断标准、随访时间不一致，导致PTDM的报告发生率有较大差异。一项Meta分析显示，肝移植术后PTDM的总发病率在15%～25%，术后1、3、5年的发病率分别为19.2%、21.8%、25.8%[12]。另一项仅纳入前瞻性研究和随机研究的Meta分析显示，肝移植术后1年和2～3年PTDM的发病率分别为12%和19%[13]。各研究报告的发生率虽不尽相同，但均显示PTDM的发病率随时间逐渐升高。另外，PTDM的发病率存在地区差异，国内一项针对10 204例无术前糖尿病的肝移植受者的研究发现，PTDM的发生率为24.3%[6]，而西方最大规模单中心队列研究显示，肝移植受者PTDM的发生率为16%，且发病率在术后第一年达到峰值，随后趋于平稳[14]，一项Meta分析也显示亚洲人群的发病率高于西方人群[12]。对于某些高危人群，PTDM的发生率更高，例如HCV感染者[15]。此外，多数肝移植受者PTDM可以逆转，可能与免疫抑制方案[16]、年龄[17]等因素有关。

3 肝移植受者PTDM的危险因素

PTDM的发病机制尚未完全明确，但其病理特征与2型糖尿病相似，主要涉及胰岛β细胞功能障碍和胰岛素抵抗，除了肾糖代谢紊乱和神经递质失调机制外，许多2型糖尿病的致病途径也可能在PTDM的发生中发挥作用[18]。

PTDM的影响因素复杂多样，遗传、肥胖、年龄、性别、激素、免疫抑制剂、病毒感染、供者因素乃至生活方式的改变等都可能导致PTDM的发生[19-21]。一项纳入肝移植受者PTDM相关前瞻性研究和随机研究的Meta分析显示，最常报道的危险因素有HCV感染、受体年龄、受体身体质量指数（BMI）、男性和使用他克莫司（tacrolimus，TAC）[13]。免疫抑制剂是PTDM的关键影响因素之一，包括糖皮质激素、钙调磷酸酶抑制剂（calciueurin inhibitor，CNI）和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）抑制剂，其相较于传统的风险因素更为重要，减少免疫抑制剂用量可能会降低PTDM发生率，但免疫抑制方案的调整必须平衡排斥反应和PTDM[22-23]。除了以上所熟知的因素，近年来发现供受体基因[24]、肌肉减少症[25]和代谢产物变化[26]也与PTDM相关，最近的研究还揭示了TAC通过Syk/BLNK/NF-κB[27]和BMP/SMAD[28]信号通路诱导糖代谢紊乱的机制，而万古霉素则有望缓解TAC引起的高血糖[29]。近5年肝移植受者PTDM危险因素的主要相关研究见表3。

3.1 一般因素

3.1.1 遗传 遗传背景在PTDM的发生中起重要作用，糖尿病家族史被认为是PTDM的独立危险因素[32]。受体和供体的特定基因多态性都可能影响胰岛素分泌和敏感性，从而诱发PTDM。Ling等[39]发现供体和受体TCF7L2 rs290487多态性均与PTDM显著相关，且供体rs290487多态性对PTDM的发生具有预测价值。此外，HBF-4A、胰岛素受体底物1、KCNJ11-Kir6.2、IL和NFATc4等基因的多态性也与PTDM相关[11]。

Shaked等[40]推测PTDM和2型糖尿病在本质上是同一种疾病，只是潜在机制有所不同，移植术后早期所用激素和免疫抑制剂可能促使遗传易感性个体更早出现糖尿病表现，能够预测普通人群2型糖尿病的多基因风险评分（T2D PRS）也可用于预测PTDM的风险，且在肝移植中，供体和受体T2D PRS均与PTDM风险独立相关。另一项T2D PRS研究发现，受体基因主要影响胰岛素分泌的相关通路，而供体基因则与胰岛素敏感性相关[24]。

3.1.2 肥胖 肥胖，特别是中心性肥胖，已被证明是PTDM的重要致病因素。术前BMI>25 kg/m^{2}的患者面临更高的PTDM风险[6]。相较于单纯肥胖，中心性肥胖与PTDM的相关性更高[41]，这与2型糖尿病相似。因此，建议肝移植受者术前适当控制体质量。

术后体质量增加也与PTDM相关，且相较于其他器官移植患者，术后体质量增加在肝移植受者中尤为显著[42-43]，肝移植术后3年，肥胖发生率高达40.8%[44]，可能与遗传、术后生活方式等因素有关。肥胖伴随的脂质代谢紊乱将进一步增加PTDM和代谢综合征的风险。

3.1.3 年龄、性别 PTDM患者的年龄普遍大于非PTDM患者，当年龄超过45岁，PTDM的发生风险将增加2.2倍[18]。而且随年龄增加，PTDM发生率显著上升，有研究显示，肝移植受者每增加10岁，发生PTDM的风险将增加45%[33]。此外，年龄越大，PTDM不可逆的风险也更高[17]。相较于女性，男性患者更容易出现PTDM，二者存在显著关联[21]。

3.1.4 血糖异常 术前FPG异常是PTDM的独立危险因素[30]，此类患者可能仅是空腹血糖受损，也可能存在术前未诊断的糖尿病，但均具有血糖代谢紊乱的倾向，术后免疫抑制剂等因素可能导致原有的代谢紊乱加重，从而推动PTDM的发生[17]。此外，移植术后早期暂时性高血糖虽不属于PTDM，但也是PTDM的一个危险因素[10]。

表3 近5年肝移植受者PTDM危险因素的主要研究

Table 3 Major studies on risk factors for PTDM in liver transplant recipients in the last 5 years

第一作者	年份	国家	病例数	发生率	危险因素
Bai R[30]	2024	中国	468	24.6%	年龄、术前空腹血糖受损、术后FPG和住院时间
尚莹[31]	2024	中国	293	22.5%	年龄>46岁、高血压史、术前FPG>6.1 mmol/L、术前血清低密度脂蛋白水平>3.12 mmol/L、单用环孢素/环孢素联合麦考酚酯或西罗莫司
Lee S[25]	2024	韩国	165	33%	移植术后肌肉减少症
Fernández-Ramírez A[32]	2024	墨西哥	152	15%	糖尿病家族史
李畅[33]	2022	中国	364	13.3%、16.9%、27%（1、3、5年）	年龄、免疫排斥反应、术后住院时长
Campos MB[34]	2022	巴西	207	28%	酒精性肝硬化、HCV和泼尼松
Dascal R[35]	2022	加拿大	905	20.3%	年龄较大、移植前BMI较高、潜在的免疫介导的肝脏疾病、TAC谷水平较低和随访时间较长
Jeddi M[36]	2021	伊朗	397	24.2%	年龄
Gulsoy Kirnap N[37]	2020	土耳其	238	10.1%	年龄
Liang J[38]	2020	中国	767	35.98%	术前TG水平（仅男性患者）

3.1.5 脂质代谢异常 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是目前增长最快的肝移植适应证,且常伴有糖尿病、肥胖等代谢性疾病及心血管疾病[45]。相较于其他原发病,NASH患者在肝移植术后更可能出现PTDM[14,42],其发病率约为40%,显著高于其他病因患者的27%[46]。此外,术前TG水平升高也被证明与PTDM密切相关,当术前TG>0.54 mmol/L,PTDM的风险明显增加[38]。

3.1.6 低镁血症 补充镁已被证明可以改善2型糖尿病患者的胰岛素敏感性[47],肾移植研究也表明PTDM患者的血镁水平显著低于未患PTDM的患者,术前及术后1个月的低镁血症与PTDM的发生显著相关[48]。另一项研究还发现低镁血症可能介导CNI的致糖尿病效应[49]。然而,口服镁制剂对肾移植受者PTDM疗效不佳[50]。低镁血症在肝移植患者中也很常见,但相关研究仍有限。Chen等[48]系统综述了低镁血症与肝肾移植受者PTDM的相关性,但该综述仅纳入了1项关于肝移植的研究,且仅纳入白人群体,尚需更多前瞻性研究证实低镁血症与肝移植受者PTDM的相关性。有研究发现,与未患PTDM的患者相比,PTDM患者在移植术前和术后1个月的血镁水平较低,术前和术后早期低镁血症是肝移植受者PTDM的独立预测因素[51]。低镁血症与糖尿病是相互影响的,糖尿病会降低血清镁水平,而低镁血症也可能通过改变胰岛素受体酪氨酸激酶或增强氧化应激产生的促炎效应,导致糖尿病的发生[51]。

3.1.7 炎症 2型糖尿病是一种伴有慢性炎症的代谢性疾病,促炎因子通过IL-1β和IL-18诱导炎症反应[52]。肾移植受者PTDM的研究表明,多种炎性标志物(如sTNFR1/MIF/YKL-40/ERCP/PTX3/IGFBP1)与PTDM密切相关,提示肿瘤坏死因子(TNF)、巨噬细胞和内皮细胞激活等通路参与PTDM的发生发展,这些标志物可能在PTDM的研究和治疗中具有潜在应用价值[53]。此外,使用IL-2受体拮抗剂(IL-2Ra)能降低肝移植受者PTDM的发生率,与非IL-2Ra组(41.8%)相比,IL-2Ra组PTDM的发生率为30.4%,二者的差异具有统计学意义,且IL-2Ra的保护作用与肥胖、免疫抑制方案等因素无关[54]。

3.2 移植特异性因素

3.2.1 糖皮质激素 糖皮质激素的升糖作用已广为人知,肝移植受者在围术期及排斥反应时会接受大剂量激素冲击治疗,稳定期也需口服用药维持免疫耐受。大剂量及长期糖皮质激素暴露导致肝移植受者易出现血糖代谢紊乱,其升糖机制涉及肝脏、骨骼肌、脂肪组织及胰腺等全身多个器官组织[55]。2003年国际共识会议认为糖皮质激素诱发PTDM的风险与累积剂量和用药时长有关[56]。因此,早期减量或停用激素有助于降低PTDM的风险。

3.2.2 CNI CNI主要包括TAC和环孢素A(cyclosporin A,CsA)。TAC是目前最常用的免疫抑制剂,其在预防急性排斥反应方面效果更佳,但也表现出与PTDM更强的相关性[11]。TAC诱导PTDM存在剂量依赖性,PTDM患者的他克莫司平均谷浓度更高[57],细胞和动物实验也得到了类似结论[58],存在胰岛素抵抗的情况下,TAC诱导的FoxO1和MafA的变化与剂量有关,提示低剂量TAC可能对β细胞的毒性较小。然而,TAC剂量的调整必须考虑急性排斥反应,研究发现,TAC浓度<5.89 ng/mL可能安全且有益[57]。

不过,TAC似乎不会诱导β细胞凋亡,停用TAC或转为CsA后FoxO1和MafA的浓度逐渐恢复[58],这与临床研究的结果一致,部分肝移植受者PTDM是能够逆转的[17]。

CNI导致PTDM的机制涉及多个方面。(1)肠道菌群失调:TAC会改变肠道菌群,导致产β-葡萄醛酸酶的细菌占主导地位,后者通过胆汁酸-FXR-GLP-1通路导致PTDM的发生。β-葡萄醛酸酶抑制剂万古霉素可以阻断这一通路,促进L细胞分泌GLP-1,从而在不停用CNI的情况下控制血糖[29]。(2)抑制钙调磷酸酶-NFAT通路:CNI通过抑制钙调磷酸酶-NFAT通路导致β细胞增殖减少,胰岛素含量减少,TAC和CsA对该通路的抑制作用相当[58]。(3)抑制MafA表达:在存在胰岛素抵抗的情况下,TAC还可通过BMP/SMAD信号通路诱导β细胞功能障碍[58],TAC诱导的磷酸化Smad 1/5与代谢应激激活的FoxO1形成复合物发挥协同作用,引起β细胞关键转录因子MafA表达及胰岛素分泌减少[28],CsA则无此影响。(4)降低葡萄糖激酶活性:长期暴露于TAC可降低葡萄糖激酶活性,导致ATP生成和糖酵解减少,从而抑制葡萄糖诱导的胰岛素释放,在此过程中,己糖激酶的活性不受影响[59]。(5)诱导炎症反应:TAC通过Syk/BLNK/NF-κB信号通路上调IL-1β/TNF-α的表达,诱导胰腺损伤,而雷帕霉素则下调NF-κB的表达,对胰腺组织有潜在的保护作用[27]。

3.2.3 mTOR mTOR是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,广泛参与体内多种生理和病理信号通路。mTOR抑制剂(如西罗莫司、雷帕霉素等)被发现会增加PTDM的风险,不论是否与CNI合用[60],且用西罗莫司替代CNI会导致胰岛素抵抗恶化[61]。Kotha等[19]比较了3种免疫抑制剂对PTDM发病率的影响,结果显示使用TAC和西罗莫司发生PTDM的总体风险高于CsA,TAC主要在移植术后2~3年表现出较高的致糖尿病作用,而西罗莫司则主要在移植术后5~10年。

mTOR抑制剂导致糖代谢紊乱的机制尚不清楚,可

能与以下机制相关[60,62]。(1)抑制IRS/PI3K/Akt通路：mTOR抑制剂与mTOR结合，抑制IRS/PI3K/Akt通路，降低Akt的磷酸化水平，导致β细胞凋亡增加和胰岛素分泌减少。(2)糖异生增强：mTOR抑制剂激活PGC-1α等转录因子，上调肝脏糖异生基因表达，导致高血糖和糖耐量异常。(3)脂质代谢紊乱：抑制mTOR通路可能会减少脂肪组织的细胞数量和脂质摄取，降低血脂清除能力，进而导致高脂血症。(4)线粒体功能减退：抑制mTORC1会降低胰腺β细胞线粒体ATP的生成，抑制胰岛素分泌。

3.2.4 *病毒感染* 与PTDM密切相关的病毒主要是HCV[63-64]和巨细胞病毒(cytomegalovirus，CMV)[6]。HCV和HBV感染者移植术前糖尿病的患病率相似，但移植术后HCV感染者PTDM的发生率明显更高，多因素分析显示HCV感染是肝移植受者发生PTDM的独立危险因素，且感染HCV的患者发生PTDM的风险随时间持续升高，并将一直持续到移植术后5年[64]。另外，胰岛素抵抗的进展随HCV RNA水平的升高而加快[65]，因此对于HCV阳性的患者应尽量降低病毒水平。

HCV主要通过诱发肝脏和外周组织胰岛素抵抗导致糖尿病的发生，胰岛素的分泌不受影响[66]。在肝脏，HCV通过抑制IRS-1的酪氨酸磷酸化，导致PI3K-Akt激活减少，从而诱导肝脏胰岛素抵抗；在外周，HCV诱导胰岛素抵抗的主要部位在骨骼肌，TNF-α在此过程中发挥核心作用，TNF-α的水平与肝脏和全身胰岛素抵抗及糖尿病的发生密切相关。值得注意的是，糖尿病等代谢性疾病也会协同增强HCV诱导的代谢紊乱，并加剧HCV复发和肝纤维化的风险[67]。

CMV是肝移植受者最常见的机会性感染[68]。在一般人群和肝肾移植受者中，CMV都表现出与糖尿病的相关性。感染CMV后，肝移植受者PTDM的发生风险将增加4倍，但由于CMV的总体发生率较低，仅少数患者PTDM的发生与之相关[6]。CMV可能通过直接感染β细胞、间接免疫机制和诱导促炎因子等多种方式减少胰岛素分泌，从而增加PTDM的风险，具体机制有待进一步研究[69]。总之，肝移植患者术前应积极筛查HCV和CMV感染，术后定期监测并积极治疗阳性患者，以降低PTDM的风险。

3.2.5 *供体因素* 供体类型在肝移植受者PTDM的发生中有一定作用，接受死亡供者移植物的患者术后PTDM发生风险高于活体供者，这可能与死亡供者移植物中促炎因子表达水平较高有关[70]。此外，研究显示，供肝脂肪变性是肝移植受者发生PTDM的独立危险因素，脂肪变性供肝组患者在移植后1、3、5年的累积发病率明显高于非脂肪变性供肝组[71]。其他供体来源的因素有男性和CMV阳性等[13]。这些因素表明供体特征可能在PTDM的发生中扮演重要角色。

3.2.6 *手术及术后因素* 与PTDM相关的手术相关危险因素主要有冷缺血时间>9 h[69]、急性排斥反应、住院时间[30]等。急性排斥反应与肝移植受者PTDM相关[15]，可能与发生排斥反应时体内升糖激素增多及糖皮质激素的使用有关。当术后住院时间超过1个月时，PTDM的发病风险将增加62%[33]。

3.3 *其他因素* 近年来，肌肉减少症被发现与各种慢性疾病相关，逐渐受到重视[72]。在肝移植受者中，肌肉减少症并不少见，甚至在术后仍可能持续存在[73]。研究显示，肌肉减少症显著增加移植受者的死亡风险[74]，并被认为是PTDM的独立危险因素，肌肉减少患者PTDM的累积发病率明显高于无肌肉减少的患者[25,75]，且不受年龄、BMI、空腹血糖或免疫抑制方案等因素的影响[25]。

PTDM作为代谢性疾病，代谢因素在疾病的发生发展中也起到重要作用。Wang等[26]通过代谢组学发现血浆代谢物的改变，尤其是氨基酸、胆汁酸和溶血磷脂的改变，可能会导致PTDM的进展。

4 肝移植受者PTDM的预防

PTDM的危险因素涉及多个方面，其中一些因素是可控的，包括肥胖、FPG异常、脂质代谢紊乱、病毒感染，以及激素和免疫抑制剂的使用等，通过有效管理可控风险因素，可减少PTDM的发生，从而提高肝移植受者的长期生存。

4.1 *移植术前预防* 早期筛查和干预对PTDM的预防至关重要。目前，由于一些移植中心对PTDM的重视不足，部分PTDM患者在术前已处于糖尿病或糖尿病前期状态。研究表明，相较于PTDM，移植术前已存在的糖尿病带来的终末期肾病和主要心血管事件的风险更高[14]，并与NASH患者肝移植术后的全因死亡率及心肾相关死亡率密切相关[76]。因此，术前筛查糖尿病及血糖代谢紊乱对提高肝移植患者的远期生存率至关重要。由于对所有患者进行OGTT不太现实，故建议采用FPG筛查潜在的糖尿病患者，对FPG异常及高危患者行OGTT，以便早期诊断和干预。

此外，术前还应重点筛查HCV和CMV感染，且供受体均需接受病毒检测。研究显示，CMV阴性受体接受CMV阳性供肝后最容易出现CMV感染[68]，因此，供肝的病毒筛查也必不可少。对于病毒阳性的肝移植受者，应尽早进行抗病毒治疗，根除HCV与肝移植受者PTDM发生率的降低密切相关[77]。对于病毒阴性的患者，预防优

于早期治疗，尤其是接受阳性供肝的阴性受体，建议术后10 d内开始预防性用药，通过积极预防，术后90 d内CMV的感染率最高可降低80%[68,78]。

术前肥胖和脂质代谢紊乱是PTDM的重要危险因素，因此建议在移植术前实施营养干预和体质量管理，尤其应关注腹围和内脏脂肪的增加，不过体质量的控制应在不增加术前负担的情况下进行。术前及术后早期低镁血症与PTDM相关，但尚缺乏前瞻性研究证实补充镁制剂对PTDM有预防作用。

4.2 *移植术后预防* 移植术后PTDM的防治主要是激素和免疫抑制剂的管理。如前所述，糖皮质激素的致糖尿病效应与累积剂量和用药时长密切相关，术后早期停用糖皮质激素或使用无糖皮质激素的免疫抑制方案能显著降低PTDM的发生率[79]。在常用免疫抑制剂中，TAC具有较强的免疫抑制效果，但其致PTDM风险较高，相比之下CsA的风险较小，研究也证实，将TAC改为CsA可逆转PTDM[79]。然而，免疫抑制方案的调整首先要考虑急性排斥反应，这也导致用药和剂量的调整有限。近期，Li等[29]提供了一种不停用免疫抑制剂即可缓解PTDM的方案，使用万古霉素抑制肠道细菌的β-葡萄醛酸酶，促进L细胞分泌GLP-1，从而防止高血糖。此外，使用IL-2Ra控制炎症也可显著降低PTDM的发生[5,54]，但该方法有待进一步多中心研究验证。

术后应定期监测血糖、血脂、体质量、腹围以及病毒水平，早期发现PTDM并及时干预，以减少PTDM带来的不利影响。术后生活方式的调整（如控制饮食、适量运动）对于控制体质量、腹围和血脂至关重要。

5 小结

在肝移植受者中，PTDM是一个日益严重的并发症，影响患者的长期生存率。当前的PTDM研究主要集中于肾移植受者，对于肝移植受者PTDM的大数据研究相对不足。了解影响PTDM发生的多种危险因素，包括遗传、肥胖、低镁血症、免疫抑制剂及其他特定因素，对于早期识别和有效预防PTDM至关重要。因此，加强对肝移植受者PTDM的研究将有助于优化临床管理，提高患者的远期预后。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：王浩负责设计论文框架，起草论文；樊永强、刘丰负责文献查找，绘制图表；史志勇、张瑞负责论文修改；徐钧负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] STARZL TE. The long reach of liver transplantation[J]. Nat Med, 2012, 18(10): 1489-1492. DOI: 10.1038/nm.2927.
[2] YONG JN, LIM WH, NG CH, et al. Outcomes of nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation: An updated meta-analysis and systematic review[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(1): 45-54. e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.11.014.
[3] ABDALLAH MA, WALEED M, BELL MG, et al. Systematic review with meta-analysis: Liver transplant provides survival benefit in patients with acute on chronic liver failure[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(2): 222-232. DOI: 10.1111/apt.15793.
[4] CHEN YN, XIAO Y, HAN XY, et al. Diagnosis and individualized drug therapy for the rejection with hy-perglycemia after liver Transplantation[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2023, 28(5): 550-555. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2023.05.009.
陈以宁, 肖云, 韩晓雨, 等. 肝移植术后排斥合并高血糖的诊治和用药的实践与思考[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(5): 550-555. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2023.05.009.
[5] LV CY, ZHANG Y, CHEN XY, et al. New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival [J]. J Diabetes, 2015, 7(6): 881-890. DOI: 10.1111/1753-0407.12275.
[6] LING Q, XU X, XIE HY, et al. New-onset diabetes after liver transplantation: A national report from China Liver Transplant Registry [J]. Liver Int, 2016, 36(5): 705-712. DOI: 10.1111/liv.13042.
[7] RICHARDSON B, KHAN MQ, BROWN SA, et al. Personalizing diabetes management in liver transplant recipients: The new era for optimizing risk management[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(6): 1250-1261. DOI: 10.1002/hep4.1876.
[8] KOSHY AN, GOW PJ, HAN HC, et al. Sudden cardiac death following liver transplantation: Incidence, trends and risk predictors[J]. Int J Cardiol, 2021, 327: 171-174. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.11.038.
[9] PAREKH J, CORLEY DA, FENG S. Diabetes, hypertension and hyperlipidemia: Prevalence over time and impact on long-term survival after liver transplantation[J]. Am J Transplant, 2012, 12(8): 2181-2187. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04077.x.
[10] SHARIF A, HECKING M, de VRIES AJ, 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.
[11] DONG JF, XUE Q, TENG F, et al. Research progress in risk factors of post-transplantation diabetes mellitus[J]. Organ Transplant, 2024, 15(1): 145-150. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023154.
董骏峰, 薛强, 滕飞, 等. 移植后糖尿病危险因素研究进展[J]. 器官移植, 2024, 15(1): 145-150. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023154.
[12] CHIN YH, TAN HQM, NG CH, et al. A time-based meta-analysis on the incidence of new onset diabetes after liver transplantation[J]. J Clin Med, 2021, 10(5): 1045. DOI: 10.3390/jcm10051045.
[13] LAWENDY B, SRINATHAN S, KOTHA S, et al. Systematic review and meta-analysis of post-transplant diabetes mellitus in liver transplant recipients[J]. Clin Transplant, 2021, 35(7): e14340. DOI: 10.1111/ctr.14340.
[14] ARAVINTHAN AD, FATEEN W, DOYLE AC, et al. The impact of preexisting and post-transplant diabetes mellitus on outcomes following liver transplantation[J]. Transplantation, 2019, 103(12): 2523-2530. DOI: 10.1097/TP.0000000000002757.
[15] LI Z, SUN F, HU Z, et al. New-onset diabetes mellitus in liver transplant recipients with hepatitis C: Analysis of the national database [J]. Transplant Proc, 2016, 48(1): 138-144. DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.11.010.
[16] van HOOFF JP, CHRISTIAANS MHL, van DUIJNHOVEN EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(Suppl 6): vi8-vi12. DOI: 10.1093/ndt/gfh1063.
[17] PORRINI EL, DÍAZ JM, MORESO F, et al. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31

(3): 495-505. DOI: 10.1093/ndt/gfv368.
[18] 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.
[19] KOTHA S, LAWENDY B, ASIM S, et al. Impact of immunosuppression on incidence of post-transplant diabetes mellitus in solid organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis[J]. World J Transplant, 2021, 11(10): 432-442. DOI: 10.5500/wjt.v11.i10.432.
[20] BHAT V, TAZARI M, WATT KD, et al. New-onset diabetes and preexisting diabetes are associated with comparable reduction in long-term survival after liver transplant: A machine learning approach[J]. Mayo Clin Proc, 2018, 93(12): 1794-1802. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.06.020.
[21] LI DW, LU TF, HUA XW, et al. Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: A meta-analysis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(20): 6329-6340. DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6329.
[22] SHAKED A, DESMARAIS MR, KOPETSKIE H, et al. Outcomes of immunosuppression minimization and withdrawal early after liver transplantation[J]. Am J Transplant, 2019, 19(5): 1397-1409. DOI: 10.1111/ajt.15205.
[23] FENG S, BUCUVALAS JC, MAZARIEGOS GV, et al. Efficacy and safety of immunosuppression withdrawal in pediatric liver transplant recipients: Moving toward personalized management[J]. Hepatology, 2021, 73(5): 1985-2004. DOI: 10.1002/hep.31520.
[24] SHAKED O, LOZA BL, OLTHOFF KM, et al. Donor and recipient genetics: Implications for the development of posttransplant diabetes mellitus[J]. Am J Transplant, 2024, 24(10): 1794-1802. DOI: 10.1016/j.ajt.2024.05.014.
[25] LEE S, LEE M, KIM YE, et al. Association of muscle mass loss with diabetes development in liver transplantation recipients[J]. Diabetes Metab J, 2024, 48(1): 146-156. DOI: 10.4093/dmj.2022.0100.
[26] WANG M, XU J, YANG N, et al. Insight into the metabolomic characteristics of post-transplant diabetes mellitus by the integrated LC-MS and GC-MS approach- preliminary study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 12: 807318. DOI: 10.3389/fendo.2021.807318.
[27] CHEN X, HU K, SHI HZ, et al. Syk/BLNK/NF-κB signaling promotes pancreatic injury induced by tacrolimus and potential protective effect from rapamycin[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 171: 116125. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116125.
[28] TRIÑANES J, TEN DIJKE P, GROEN N, et al. Tacrolimus-induced BMP/SMAD signaling associates with metabolic stress-activated FOXO1 to trigger β-cell failure[J]. Diabetes, 2020, 69(2): 193-204. DOI: 10.2337/db19-0828.
[29] LI PX, ZHANG R, ZHOU JP, 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.
[30] BAI RP, AN R, CHEN SY, et al. Risk factors and prediction score for new-onset diabetes mellitus after liver transplantation[J]. J Diabetes Investig, 2024, 15(8): 1105-1114. DOI: 10.1111/jdi.14204.
[31] SHANG Y, SHAO F, KONG XJ. An analysis of risk factors for the development of diabetes mellitus after orthotopic liver transplanta-tion in adults[J]. J Precis Med, 2024, 39(4): 341-345, 351. DOI: 10.13362/j.jpmed.202404013.
尚莹, 邵非, 孔心涓. 成人原位肝移植术后糖尿病发生的危险因素分析[J]. 精准医学杂志, 2024, 39(4): 341-345, 351. DOI: 10.13362/j.jpmed.202404013.
[32] FERNÁNDEZ-RAMÍREZ A, OLIVAS-MARTINEZ A, RUIZ-MANRIQUEZ J, et al. Posttransplantation diabetes mellitus after liver transplant and the impact of family history of diabetes in a Mexican cohort[J]. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed), 2024, 89(2): 249-257. DOI: 10.1016/j.rgmxen.2023.06.002.
[33] LI C, ZHANG H, LI CX, et al. Analysis of factors associated with the development of post-transplantation diabetes mellitus and its impact on prognosis[J/CD]. Pract J Organ Transplant Electron Version, 2022, 10(5): 401-407. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2022.05.005.
李畅, 张慧, 李长贤, 等. 肝移植后糖尿病发病相关因素分析及预后影响[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2022, 10(5): 401-407. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2022.05.005.
[34] CAMPOS MB, RIGUETTO CM, de FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN I, et al. Risk factors associated with diabetes after liver transplant[J]. Arch Endocrinol Metab, 2022, 66(2): 182-190. DOI: 10.20945/2359-3997000000447.
[35] DASCAL R, WIEBE C, NIAZI M, et al. Post-transplant diabetes mellitus in Canadian liver and renal transplant recipients[J]. Can Liver J, 2022, 5(4): 466-475. DOI: 10.3138/canlivj-2022-0010.
[36] JEDDI M, AGHASADEGHI F, RANJBAR OMRANI G, et al. Incidence, risk factors, and follow-up of diabetes mellitus after liver transplant: A prospective study from Iran[J]. Exp Clin Transplant, 2021, 19(9): 928-934. DOI: 10.6002/ect.2019.0158.
[37] GULSOY KIRNAP N, KIRNAP M, ALSHALABI O, et al. Posttransplant diabetes mellitus incidence and risk factors in adult liver transplantation recipients[J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2020, 16(4): 449-453. DOI: 10.4183/aeb.2020.449.
[38] LIANG J, YI XL, XUE MJ, et al. A retrospective cohort study of preoperative lipid indices and their impact on new-onset diabetes after liver transplantation[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(5): e23192. DOI: 10.1002/jcla.23192.
[39] LING Q, XIE HY, LU D, et al. Association between donor and recipient TCF7L2 gene polymorphisms and the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation in a Han Chinese population[J]. J Hepatol, 2013, 58(2): 271-277. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.025.
[40] SHAKED A, LOZA BL, van LOON E, et al. Donor and recipient polygenic risk scores influence the risk of post-transplant diabetes[J]. Nat Med, 2022, 28(5): 999-1005. DOI: 10.1038/s41591-022-01758-7.
[41] CRON DC, NOON KA, COTE DR, et al. Using analytic morphomics to describe body composition associated with post-kidney transplantation diabetes mellitus[J]. Clin Transplant, 2017, 31(9). DOI: 10.1111/ctr.13040.
[42] PAIS R, SIDNEY BARRITT A 4th, CALMUS Y, et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges[J]. J Hepatol, 2016, 65(6): 1245-1257. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.033.
[43] BECKMANN S, NIKOLIC N, DENHAERYNCK K, et al. Evolution of body weight parameters up to 3 years after solid organ transplantation: The prospective Swiss Transplant Cohort Study[J]. Clin Transplant, 2017, 31(3). DOI: 10.1111/ctr.12896.
[44] FUSSNER LA, HEIMBACH JK, FAN C, et al. Cardiovascular disease after liver transplantation: When, what, and who is at risk[J]. Liver Transpl, 2015, 21(7): 889-896. DOI: 10.1002/lt.24137.
[45] BURRA P, BECCHETTI C, GERMANI G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges[J]. JHEP Rep, 2020, 2(6): 100192. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100192.
[46] STEPANOVA M, HENRY L, GARG R, et al. Risk of de novo post-transplant type 2 diabetes in patients undergoing liver transplant for non-alcoholic steatohepatitis[J]. BMC Gastroenterol, 2015, 15: 175. DOI: 10.1186/s12876-015-0407-y.
[47] RODRÍGUEZ-MORÁN M, GUERRERO-ROMERO F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: A randomized double-blind controlled trial[J]. Diabetes Care, 2003, 26(4): 1147-1152. DOI: 10.2337/diacare.26.4.1147.
[48] CHEN SJ, BOWEN DG, LIU K, et al. Hypomagnesaemia, an independent risk factor for the development of post-transplant diabetes mellitus in liver and renal transplant recipients? A systematic review[J]. J Hum Nutr Diet, 2024, 37(6): 1407-1419. DOI: 10.1111/jhn.13354.
[49] 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.

[50] van LAECKE S, CALUWE R, HUYBRECHTS I, et al. Effect of magnesium supplements on insulin secretion after kidney transplantation: A randomized controlled trial[J]. Ann Transplant, 2017, 22: 524-531. DOI: 10.12659/aot.903439.
[51] van LAECKE S, DESIDERI F, GEERTS A, et al. Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes after liver transplantation[J]. Liver Transpl, 2010, 16(11): 1278-1287. DOI: 10.1002/lt.22146.
[52] SEPEHRI Z, KIANI Z, AFSHARI M, et al. Inflammasomes and type 2 diabetes: An updated systematic review[J]. Immunol Lett, 2017, 192: 97-103. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.10.010.
[53] HELDAL TF, UELAND T, JENSSEN T, et al. Inflammatory and related biomarkers are associated with post-transplant diabetes mellitus in kidney recipients: A retrospective study[J]. Transpl Int, 2018, 31(5): 510-519. DOI: 10.1111/tri.13116.
[54] XUE MJ, LV CY, CHEN XY, et al. Effect of interleukin-2 receptor antagonists on new-onset diabetes after liver transplantation: A retrospective cohort study[J]. J Diabetes, 2016, 8(4): 579-587. DOI: 10.1111/1753-0407.12356.
[55] SCARONI C, ZILIO M, FOTI M, et al. Glucose metabolism abnormalities in cushing syndrome: From molecular basis to clinical management[J]. Endocr Rev, 2017, 38(3): 189-219. DOI: 10.1210/er.2016-1105.
[56] 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-S24. DOI: 10.1097/01.TP.0000069952.49242.3E.
[57] SONG JL, GAO W, ZHONG Y, et al. Minimizing tacrolimus decreases the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(6): 2133-2141. DOI: 10.3748/wjg.v22.i6.2133.
[58] TRIÑANES J, RODRIGUEZ-RODRIGUEZ AE, BRITO-CASILLAS Y, et al. Deciphering tacrolimus-induced toxicity in pancreatic β cells[J]. Am J Transplant, 2017, 17(11): 2829-2840. DOI: 10.1111/ajt.14323.
[59] RADU RG, FUJIMOTO S, MUKAI ER, et al. Tacrolimus suppresses glucose-induced insulin release from pancreatic islets by reducing glucokinase activity[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 288(2): E365-E371. DOI: 10.1152/ajpendo.00390.2004.
[60] JOHNSTON O, ROSE CL, WEBSTER AC, et al. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(7): 1411-1418. DOI: 10.1681/ASN.2007111202.
[61] TEUTONICO A, SCHENA PF, di PAOLO S. Glucose metabolism in renal transplant recipients: Effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(10): 3128-3135. DOI: 10.1681/ASN.2005050487.
[62] GRANATA S, MERCURI S, TROISE D, et al. mTOR-inhibitors and post-transplant diabetes mellitus: A link still debated in kidney transplantation[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1168967. DOI: 10.3389/fmed.2023.1168967.
[63] KLEIN K, NELSON J, LONG C, et al. Effect of hepatitis C viremia on posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients[J]. Prog Transplant, 2022, 32(1): 73-77. DOI: 10.1177/15269248211064879.
[64] YOUNOSSI Z, STEPANOVA M, SAAB S, et al. The association of hepatitis C virus infection and post-liver transplant diabetes: Data from 17 000 HCV-infected transplant recipients[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(2): 209-217. DOI: 10.1111/apt.13027.
[65] DELGADO-BORREGO A, LIU YS, JORDAN SH, et al. Prospective study of liver transplant recipients with HCV infection: Evidence for a causal relationship between HCV and insulin resistance[J]. Liver Transpl, 2008, 14(2): 193-201. DOI: 10.1002/lt.21267.
[66] KAWAGUCHI Y, MIZUTA T. Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(11): 2888-2901. DOI: 10.3748/wjg.v20.i11.2888.
[67] MORBITZER KA, TABER DJ, PILCH NA, et al. The impact of diabetes mellitus and glycemic control on clinical outcomes following liver transplant for hepatitis C[J]. Clin Transplant, 2014, 28(8): 862-868. DOI: 10.1111/ctr.12391.
[68] LIZAOLA-MAYO BC, RODRIGUEZ EA. Cytomegalovirus infection after liver transplantation[J]. World J Transplant, 2020, 10(7): 183-190. DOI: 10.5500/wjt.v10.i7.183.
[69] ZHANG Z, SUN JY, 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.
[70] YADAV AD, CHANG YH, AQEL BA, et al. New onset diabetes mellitus in living donor versus deceased donor liver transplant recipients: Analysis of the UNOS/OPTN database[J]. J Transplant, 2013, 2013: 269096. DOI: 10.1155/2013/269096.
[71] XUE MJ, LV CY, CHEN XY, et al. Donor liver steatosis: A risk factor for early new-onset diabetes after liver transplantation[J]. J Diabetes Investig, 2017, 8(2): 181-187. DOI: 10.1111/jdi.12560.
[72] CRUZ-JENTOFT AJ, SAYER AA. Sarcopenia[J]. Lancet, 2019, 393(10191): 2636-2646. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31138-9.
[73] TSIEN C, GARBER A, NARAYANAN A, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: A prospective evaluation[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(6): 1250-1257. DOI: 10.1111/jgh.12524.
[74] KUO SZ, AHMAD M, DUNN MA, et al. Sarcopenia predicts post-transplant mortality in acutely ill men undergoing urgent evaluation and liver transplantation[J]. Transplantation, 2019, 103(11): 2312-2317. DOI: 10.1097/TP.0000000000002741.
[75] PARK SJ, YOON JH, JOO I, et al. Newly developed sarcopenia after liver transplantation, determined by a fully automated 3D muscle volume estimation on abdominal CT, can predict post-transplant diabetes mellitus and poor survival outcomes[J]. Cancer Imaging, 2023, 23(1): 73. DOI: 10.1186/s40644-023-00593-4.
[76] LEE DU, HAN J, LEE KJ, et al. The clinical implications of pre-liver transplant diabetes on post-liver transplant outcomes in patients with NASH: Analysis of the UNOS database[J]. Hepatol Int, 2022, 16(6): 1448-1457. DOI: 10.1007/s12072-022-10414-8.
[77] ROCCARO GA, MITRANI R, HWANG WT, et al. Sustained virological response is associated with a decreased risk of posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients with hepatitis C-related liver disease[J]. Liver Transpl, 2018, 24(12): 1665-1672. DOI: 10.1002/lt.25351.
[78] ZHANG L, HU P. Hepatitis C virus infection and organ transplantation[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(4): 665-671. DOI: 10.12449/JCH240404.
张莉, 胡鹏. 丙型肝炎病毒感染与器官移植[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(4): 665-671. DOI: 10.12449/JCH240404.
[79] XIAO ZN, LI JH, JIANG J, et al. Recent progress on diabetes mellitus after liver transplantation[J]. Organ Transplant, 2021, 12(5): 630-636. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.05.020.
肖正楠, 李俊辉, 蒋捷, 等. 肝移植术后糖尿病的最新进展[J]. 器官移植, 2021, 12(5): 630-636. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2021.05.020.

收稿日期：2024-11-19；**录用日期：**2024-12-02
本文编辑：王亚南

引证本文：WANG H, FAN YQ, LIU F, et al. Risk factors for diabetes after liver transplantation and related preventive measures[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(7): 1461-1468.
王浩, 樊永强, 刘丰, 等. 肝移植术后糖尿病危险因素及其预防[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(7): 1461-1468.