

# 成人原位肝移植术后糖尿病发生的危险因素分析

尚莹 邵非 孔心涓

(青岛大学附属医院消化内科, 山东 青岛 266003)

**[摘要]** **目的** 探讨成人原位肝移植术后糖尿病(post-transplant diabetes mellitus, PTDM)发生的危险因素。**方法** 选择 2017 年 7 月 1 日—2023 年 1 月 31 日我院原位肝移植手术患者 293 例,根据术后是否发生糖尿病分为 PTDM 组(66 例)和非 PTDM 组(227 例),收集两组患者的临床资料,对有差异的指标行多因素 logistic 回归分析成人 PTDM 发生的独立危险因素。绘制两组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线,分析 PTDM 发生对患者生存率的影响。**结果** 患者 PTDM 的发生率为 22.5%。两组患者的年龄、术前空腹血糖水平、术前血清总胆固醇水平、术前血清低密度脂蛋白水平、术后应用环孢素患者构成比、术后应用抗免疫排斥方案 C(单用环孢素/环孢素联合麦考酚酯或西罗莫司)或 D(单用麦考酚酯或西罗莫司)患者构成比、高血压史患者构成比差异显著( $t = -3.191, U = -5.668 \sim -2.559, \chi^2 = 3.922 \sim 5.689, P < 0.05$ )。多因素 logistic 回归分析显示,年龄  $> 46$  岁、高血压史、术前空腹血糖  $> 6.1$  mmol/L、术前血清低密度脂蛋白水平  $> 3.12$  mmol/L、术后应用抗免疫排斥方案 C(单用环孢素/环孢素联合麦考酚酯或西罗莫司)是 PTDM 发生的独立危险因素。生存曲线分析结果显示,PTDM 发生可降低患者的 5 年生存率( $P < 0.05$ )。**结论** 年龄  $> 46$  岁、高血压史、术前空腹血糖  $> 6.1$  mmol/L、术前血清低密度脂蛋白水平  $> 3.12$  mmol/L、术后单用环孢素/环孢素联合麦考酚酯或西罗莫司的抗免疫排斥方案是成人 PTDM 发生的独立危险因素。

**[关键词]** 肝移植;手术后并发症;糖尿病;危险因素

**[中图分类号]** R657.3;R587.1;R619.9

**[文献标志码]** A

**An analysis of risk factors for the development of diabetes mellitus after orthotopic liver transplantation in adults** SHANG Ying, SHAO Fei, KONG Xinjuan (Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate risk factors for the development of post-transplant diabetes mellitus (PTDM) in patients undergoing orthotopic liver transplantation. **Methods** We included 293 patients who underwent orthotopic liver transplantation at The Affiliated Hospital of Qingdao University from July 1, 2017 to January 31, 2023. According to whether PTDM occurred, the patients were divided into PTDM group ( $n = 66$ ) and non-PTDM group ( $n = 227$ ). Significantly different clinical parameters between the two groups were included in a multivariable logistic regression model to determine independent risk factors for PTDM. The impact of PTDM on the survival rate of the patients was analyzed using a Kaplan-Meier survival curve. **Results** The incidence rate of PTDM among the patients was 22.5%. The PTDM group and non-PTDM group differed significantly in age, the percentage of patients with a history of hypertension, preoperative fasting blood glucose level, preoperative serum total cholesterol level, preoperative serum low-density lipoprotein level, the percentage of patients treated with cyclosporine after surgery, and the percentage of patients treated with anti-rejection regimen C (cyclosporine alone or combined with mycophenolate or sirolimus) or D (mycophenolate or sirolimus alone) after surgery ( $t = -3.191, U = -5.668 \sim -2.559, \chi^2 = 3.922 \sim 5.689, P < 0.05$ ). The multivariable logistic regression analysis showed that age  $> 46$  years, a history of hypertension, preoperative fasting blood glucose level  $> 6.1$  mmol/L, preoperative serum low-density lipoprotein level  $> 3.12$  mmol/L, postoperative use of anti-rejection regimen C (cyclosporine alone or combined with mycophenolate or sirolimus) were independent risk factors for the occurrence of PTDM ( $P < 0.05$ ). The survival curve showed that the occurrence of PTDM significantly decreased the 5-year survival rate of the patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Age  $> 46$  years, a history of hypertension, preoperative fasting blood glucose level  $> 6.1$  mmol/L, preoperative serum low-density lipoprotein level  $> 3.12$  mmol/L, and postoperative anti-rejection treatment with cyclosporine alone or combined with mycophenolate or sirolimus are independent risk factors for adult PTDM.

**[KEY WORDS]** Liver transplantation; Postoperative complications; Diabetes mellitus; Risk factors

肝移植是治疗慢性终末期肝病和急性肝功能衰竭的主要方法<sup>[1]</sup>,肝移植术后糖尿病(post-transplant diabetes mellitus, PTDM)是肝移植术后最常见的并发症之一。现有数据显示,不同实体器官移

植术后第 1 年糖尿病发病率为 10%~40%<sup>[2]</sup>,肝移植受者 5 年累积糖尿病发病率为 30%~40%<sup>[3]</sup>,我国肝移植患者术后 3 年的 PTDM 累积发病率为 24%<sup>[4]</sup>,而且 PTDM 可导致患者死亡风险增加 2.54 倍<sup>[5]</sup>。我国一项研究发现,PTDM 患者术后平均存活时间为 4.2 年,而非 PTDM 患者术后平均存活时

**[收稿日期]** 2024-02-27; **[修订日期]** 2024-05-12

**[通讯作者]** 孔心涓, Email: kongxinjuan2003@126.com

间为 6.1 年( $P < 0.001$ )<sup>[6]</sup>。除了影响患者生存率, PTDM 还可能导致患者术后感染、免疫排斥反应及移植物功能受损等并发症<sup>[7-9]</sup>。为提高肝移植患者远期生存率,改善其预后,应积极预防 PTDM 发生。本研究通过探讨成人 PTDM 发生的危险因素,为预防 PTDM 发生及减少其不良影响,提高患者远期生存率提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2017 年 7 月 1 日—2023 年 1 月 31 日于我院行同种异体原位肝移植手术的患者共 293 例。患者纳入标准:①年满 18 岁者;②术前未诊断糖尿病患者;③术后随访时间 > 6 个月(末次随访截至 2023 年 7 月 31 日)且病历资料完整者。排除标准:①多器官联合移植者;②多次肝移植者。根据 2014 年国际会议中专家共识意见<sup>[6]</sup>将所有患者分为 PTDM 组(66 例)和非 PTDM 组(227 例)。需特殊说明的是,上述共识中将移植前即存在但未被诊断的糖尿病也包含在 PTDM 中。

收集并比较两组患者的临床资料,包括年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、高脂血症史、高血压史、糖尿病家族史、肝移植病因、乙肝相关病史(是否患有乙肝、术前是否应用抗病毒药物)、术前肝性脑病分期等基本资料;收集患者术前的空腹血糖、肝肾功能、血脂、凝血、营养指标等实验室指标,以及术前的腹水量、肝硬化情况、供肝脂肪变情

况、Child 分级、终末期肝病模型(MELD)评分、术后抗免疫排斥方案、肝移植手术时间、末次随访时间(或死亡时间)等指标。

### 1.2 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用  $U$  检验;计数资料以例(率)表示,组间比较采用卡方检验,等级资料比较采用秩和检验。对两组患者比较有统计学差异的指标进行 logistic 回归分析。绘制两组患者的 Kaplan-Meier 生存分析曲线,以比较两组患者术后 1、3、5 年的生存率。以  $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床资料比较结果

293 例患者中 66 例患者发生 PTDM, PTDM 的发病率为 22.5%。患者中男 240 例,女 53 例,行肝移植手术的年龄为(51.36 ± 9.45)岁。患者术后随访时间为 28(15, 47)个月, PTDM 最早发生于移植术后 3 个月,最晚发生于术后 49 个月,平均为术后 8(7, 14)个月。两组患者的年龄、术前空腹血糖水平、术前血清总胆固醇水平、术前血清低密度脂蛋白水平、术后应用环孢素患者构成比、术后应用免疫排斥方案 C 或 D 患者构成比、高血压史患者构成比等指标差异有显著性( $t = -3.191, U = -5.668 \sim -2.559, \chi^2 = 3.922 \sim 5.689, P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

指标	PTDM 组( $n=66$ )	非 PTDM 组( $n=227$ )	$t/\chi^2/Z/U$	$P$
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	53.42 ± 9.42	49.30 ± 9.06	-3.191	0.002
男性[例( $X/\%$ )]	58(87.9)	182(80.2)	2.047	0.152
BMI[kg/m <sup>2</sup> , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	23.61(21.18, 26.20)	24.00(21.60, 26.71)	-0.462	0.644
吸烟史[例( $X/\%$ )]	19(28.8)	88(38.8)	2.196	0.138
饮酒史[例( $X/\%$ )]	29(43.9)	83(36.6)	1.178	0.278
高脂血症史[例( $X/\%$ )]	8(12.1)	21(9.3)	0.472	0.492
高血压史[例( $X/\%$ )]	14(21.2)	23(10.1)	5.689	0.017
糖尿病家族史[例( $X/\%$ )]	2(3.0)	2(0.9)	1.754	0.220
肝移植病因[例( $X/\%$ )]				
肝癌	3(4.5)	18(7.9)	1.753	0.892
肝硬化	29(43.9)	95(41.9)		
肝癌合并肝硬化	30(45.5)	95(41.9)		
肝衰竭	4(6.1)	17(7.5)		
多囊肝	0(0)	2(0.9)		
乙肝相关病史[例( $X/\%$ )]				
乙肝	51(77.3)	159(70.0)	1.316	0.251
抗乙肝病毒治疗史	35(53.0)	104(45.8)	1.068	0.301
术前肝性脑病分级[例( $X/\%$ )]				
0 级	60(90.0)	208(91.6)	-0.211	0.833

续表 1:

指标	PTDM 组( <i>n</i> =66)	非 PTDM 组( <i>n</i> =227)	<i>t</i> / $\chi^2$ / <i>Z</i> / <i>U</i>	<i>P</i>
1~2 级	2(3.0)	9(4.0)		
3~4 级	4(6.1)	10(4.4)		
术前空腹血糖 [ <i>c</i> /mmol·L <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	5.50(4.77, 6.42)	4.67(4.20, 5.17)	-5.668	<0.001
术前营养指标				
血清白蛋白 [ $\rho$ /g·L <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	32.05(27.63, 37.97)	32.92(28.70, 37.70)	-0.386	0.699
血清前白蛋白 [ $\rho$ /mg·L <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	86.25(61.10, 137.00)	89.40(54.70, 135.00)	-0.312	0.755
术前肝功能				
血清总胆红素 [ <i>c</i> /μmol·L <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	34.07(23.59, 83.92)	37.97(21.44, 113.48)	-0.139	0.890
血清谷丙转氨酶 [ <i>z</i> /U·L <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	29.50(17.75, 55.50)	32.00(20.00, 58.00)	-0.440	0.660
血清谷草转氨酶 [ <i>z</i> /U·L <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	40.00(25.00, 74.25)	42.00(26.00, 70.00)	-0.338	0.735
血清谷氨酰转肽酶 [ <i>z</i> /U·L <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	47.50(27.00, 118.00)	45.00(22.00, 110.00)	-0.581	0.561
血清胆碱酯酶 [ <i>z</i> /U·L <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	3 279.50(2 423.50, 4 411.75)	3 715.00(2 633.00, 5 398.00)	-1.788	0.074
术前血脂				
血清三酰甘油 [ <i>c</i> /mmol·L <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	0.98(0.65, 1.05)	0.76(0.51, 1.11)	-1.642	0.101
血清总胆固醇 [ <i>c</i> /mmol·L <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	3.86(2.54, 4.26)	3.21(2.23, 4.09)	-2.559	0.011
血清高密度脂蛋白 [ <i>c</i> /mmol·L <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	0.99(0.73, 1.20)	0.96(0.50, 1.30)	-0.428	0.669
血清低密度脂蛋白 [ <i>c</i> /mmol·L <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	2.10(1.43, 2.47)	1.72(1.13, 2.30)	-2.584	0.010
术前肾功能				
血清肌酐 [ <i>c</i> /μmol·L <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	70.50(57.00, 86.50)	73.00(57.00, 86.00)	-0.288	0.773
血清尿酸 [ <i>c</i> /μmol·L <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	275.50(190.00, 359.25)	275.00(191.00, 350.00)	-0.801	0.423
肾小球滤过率 [ <i>q</i> <sub>v</sub> /mL·min <sup>-1</sup> , <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	85.27(64.83, 104.15)	83.52(69.18, 105.36)	-0.622	0.534
术前凝血指标				
凝血酶原时间 [ <i>t</i> /s, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	15.15(12.28, 18.65)	15.60(13.10, 19.30)	-1.020	0.308
国际标准化比值 [ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	1.31(1.08, 1.60)	1.32(1.09, 1.69)	-0.464	0.643
术前腹水量 [例( <i>X</i> /%)]				
无	24(36.4)	101(44.5)	-0.608	0.543
少量	36(54.5)	95(41.9)		
中-大量	6(9.1)	31(13.7)		
术前肝硬化情况 [例( <i>X</i> /%)]	60(90.9)	197(86.8)	0.807	0.369
术前供肝脂肪变情况 [例( <i>X</i> /%)]	20(30.3)	69(30.4)	0	0.988
术前 Child 分级 [例( <i>X</i> /%)]				
A 级	22(33.3)	80(35.2)	-0.244	0.808
B 级	24(36.4)	80(35.2)		
C 级	20(30.3)	67(29.5)		
术前 MELD 评分 [例( <i>X</i> /%)]				
<15 分	49(74.2)	160(70.5)	-0.651	0.515
15~18 分	6(9.1)	20(8.8)		
>18 分	11(16.7)	47(20.7)		
术后应用免疫药物情况 [例( <i>X</i> /%)]				
他克莫司	52(78.8)	168(74.0)	0.624	0.429
环孢素	8(12.1)	9(4.0)	4.821	0.028
麦考酚酯类	33(50.0)	103(45.4)	0.440	0.507
西罗莫司	27(40.9)	83(36.6)	0.412	0.521
激素	8(12.1)	12(5.3)	2.758	0.097
术后应用抗免疫排斥方案情况 [例( <i>X</i> /%)]				
方案 A	8(12.1)	12(5.3)	2.758	0.097
方案 B	45(68.2)	158(69.6)	0.049	0.826
方案 C	7(10.6)	8(3.5)	3.922	0.048
方案 D	6(9.1)	49(21.6)	5.236	0.022

注: 方案 A 为单用激素/他克莫司联合激素/环孢素联合激素/麦考酚酯或西罗莫司联合激素, 方案 B 为单用他克莫司/他克莫司联合麦考酚酯或西罗莫司, 方案 C 为单用环孢素/环孢素联合麦考酚酯或西罗莫司, 方案 D 为单用麦考酚酯或西罗莫司

## 2.2 患者发生 PTDM 的危险因素分析

将两组之间单因素分析有显著差异的指标转换

为分类型变量并设为自变量, 纳入多因素 logistic

回归分析, 将 PTDM 发生设为因变量。其中年龄 >

46 岁、高血压史、术前空腹血糖 > 6.1 mmol/L、术前血清总胆固醇水平 > 5.62 mmol/L、术前血清低密度脂蛋白水平 > 3.12 mmol/L，相应参照赋值为 0。Logistic 回归分析显示，年龄 > 46 岁、高血压史、术前空腹血糖 > 6.1 mmol/L、术前血清低密度脂蛋白水平 > 3.12 mmol/L 以及术后应用抗免疫排斥方案 C 等因素均属于 PTDM 发生的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 患者 PTDM 发生的多因素 logistic 回归分析

变量	B	SE	P	OR	95%CI
年龄 > 46 岁 (≤ 46 岁 = 参照)	0.796	0.362	0.028	2.216	1.091 ~ 4.501
高血压史 (无高血压史 = 参照)	0.962	0.408	0.019	2.616	1.175 ~ 5.826
术前空腹血糖 > 6.1 mmol/L (≤ 6.1 mmol/L = 参照)	1.704	0.387	< 0.001	5.495	2.576 ~ 11.724
术前血清总胆固醇水平 > 5.62 mmol/L (≤ 5.62 mmol/L = 参照)	- 2.072	0.910	0.023	0.126	0.021 ~ 0.749
术前血清低密度脂蛋白水平 > 3.12 mmol/L (≤ 3.12 mmol/L = 参照)	2.001	0.675	0.003	7.395	1.969 ~ 27.781
方案 C (非方案 C = 参照)	1.325	0.609	0.029	3.763	1.141 ~ 12.406
方案 D (非方案 D = 参照)	- 0.959	0.500	0.055	0.383	0.144 ~ 1.021

### 2.3 生存分析

生存分析曲线显示，PTDM 组患者肝移植术后 1、3、5 年生存率分别为 97.3%、89.8%、81.7%，非 PTDM 组则分别为 99.1%、97.4%、95.8%，其中非 PTDM 组患者术后 5 年生存率显著高于 PTDM 组 ( $P < 0.05$ )。见图 1。患者死亡原因包括多器官功能衰竭 7 例，失血性休克 1 例，感染性休克 1 例，脑出血 1 例，肾衰竭 1 例。

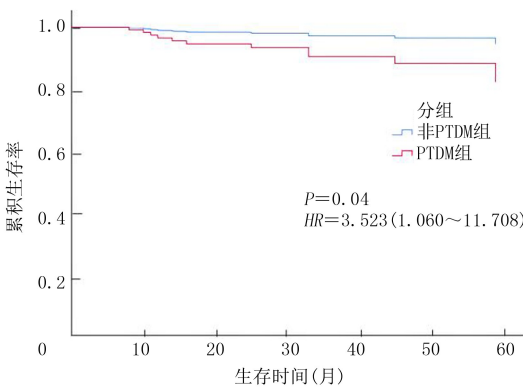


图 1 肝移植术后 PTDM 组与非 PTDM 组患者生存曲线分析

### 3 讨论

PTDM 作为肝移植术后常见的并发症之一，影响肝移植术后患者的远期预后和生存率。有研究认为 PTDM 的发病机制与 2 型糖尿病相似<sup>[10]</sup>，其发病与多种因素有关，包括有糖尿病家族史、高龄、男性、高 BMI、供肝脂肪变性、术前空腹血糖异常、丙肝感染史、巨细胞病毒感染、术后应用以激素或者他克莫司为主的免疫抑制剂方案等<sup>[4,10-11]</sup>。本研究中 PTDM 组与非 PTDM 组患者的年龄、高血压史、术前空腹血糖水平、术前血清胆碱酯酶水平、术前血清总胆固醇水平、术前血清低密度脂蛋白水平、术后应用环孢素等差异显著，提示上述因素可能与 PTDM 的发生相关，该结果与既往研究一致。提示临床应重点关注具有上述因素的患者。

本研究表明，年龄 > 46 岁是 PTDM 发生的独

立危险因素。推测原因为随着患者年龄增加，胰岛 B 细胞老化甚至发生凋亡，导致胰岛细胞功能受损、数量减少，因而胰岛素分泌减少、活性降低，血糖紊乱，从而导致 PTDM 发生。既往研究发现，肝移植受者年龄越大，PTDM 发病率越高<sup>[12]</sup>，与 18~44 岁患者相比，手术年龄 ≥ 45 岁患者 PTDM 发生的风险增加 2.2 倍<sup>[13]</sup>。故对于 45 岁以上移植受者，应常规监测血糖，以尽早发现 PTDM 并积极控制。本研究中高血压史也是 PTDM 发生的独立危险因素。一项前瞻性研究显示，高血压人群患糖尿病风险较高，且收缩压或舒张压每升高 10 或 20 mmHg 新发糖尿病风险增加 52% 或 58%<sup>[14]</sup>，上述现象可能与动脉硬化有关<sup>[15]</sup>。此外，本研究还发现术前空腹血糖 > 6.1 mmol/L、术前血清低密度脂蛋白水平 > 3.12 mmol/L 是 PTDM 发生的独立危险因素。LI 等<sup>[16]</sup> 研究显示，术前空腹血糖受损与移植后糖尿病发生显著相关，术前积极控制异常空腹血糖可预防 PTDM 发生<sup>[17]</sup>。我国一项对 318 例肾移植手术患者的术后糖尿病与术前血脂水平关系的单中心研究发现，血清三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白水平高是肾移植 PTDM 发生的危险因素<sup>[18]</sup>。

既往研究中，移植术后不同的抗免疫排斥方案也是 PTDM 发生的重要危险因素<sup>[19]</sup>。临床上普遍认为糖皮质激素对 PTDM 的发生影响最大，且尽早撤除激素或不联合使用糖皮质激素可减少 PTDM 发生<sup>[20-21]</sup>。有研究发现糖皮质激素相关 PTDM 的发生取决于使用激素的累积剂量和持续时间<sup>[22]</sup>。



但本研究结果未显示激素与 PTDM 发生具有相关性,可能是患者术后维持期激素使用时间较短、累积剂量相对较小所致。另外,目前普遍认为应用他克莫司与环孢素均可引发糖尿病,但是他克莫司引发 PTDM 的风险约为环孢素的 5 倍<sup>[16]</sup>。LAWENDY 等<sup>[23]</sup>研究发现,与他克莫司相比,以环孢素为主的抗免疫排斥方案患者术后 1 年内 PTDM 发生率更高,而以他克莫司为主的抗免疫排斥方案患者术后 2~3 年内 PTDM 发生率比环孢素为主的抗免疫排斥方案更高(23% vs 15%)。本研究患者发生 PTDM 的中位时间为术后第 8(7, 14)个月,因此得出术后应用抗免疫排斥方案 C(单用环孢素/环孢素联合麦考酚酯或西罗莫司)为 PTDM 发生的危险因素是合理的。最后,生存曲线分析显示 PTDM 组患者的 5 年生存率显著低于非 PTDM 组。与之相似的是,MOON 等<sup>[24]</sup>对包含 778 例肝移植患者的研究也发现,PTDM 患者的 10 年生存率显著性低于非 PTDM 患者。

综上所述,年龄>46 岁、高血压史、术前空腹血糖>6.1 mmol/L、术前血清低密度脂蛋白水平>3.12 mmol/L、术后单用环孢素/环孢素联合麦考酚酯或西罗莫司的抗免疫排斥方案是成人 PTDM 发生的独立危险因素。对于同种异体原位肝移植患者,尤其是高龄人群,应通过术前监测血糖、血脂、血压及术后个体化选择抗免疫排斥方案,以预防及减少 PTDM 的发生。

**伦理批准和知情同意:**本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL28638)。所有试验过程均遵照《赫尔辛基宣言》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

**作者声明:**尚莹、孔心涓参与了研究设计;尚莹、邵非、孔心涓参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

### [参考文献]

[1] STARZL T E. The long reach of liver transplantation[J]. *Exp Clin Transplant*, 2013,11(2):87-92.

[2] JENSSSEN T, HARTMANN A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019,15(3):172-188.

[3] BHAT M, USMANI S E, AZHIE A, et al. Metabolic consequences of solid organ transplantation[J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(2):171-197.

[4] LING Q, XU X, XIE H Y, et al. New-onset diabetes after liver transplantation: A national report from China Liver Transplant Registry[J]. *Liver Int*, 2016,36(5):705-712.

[5] ROCCARO G A, GOLDBERG D S, HWANG W T, et al. Sustained posttransplantation diabetes is associated with long-term major cardiovascular events following liver transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2018,18(1):207-215.

[6] LV C, ZHANG Y, CHEN X, et al. New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival[J]. *J Diabetes*, 2015,7(6):881-890.

[7] LING Q, XU X, WANG B, et al. The Origin of new-onset diabetes after liver transplantation: liver, islets, or gut? [J]. *Transplantation*, 2016,100(4):808-813.

[8] 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.

[9] SHARIF A, HECKING M, DE VRIES A P, 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.

[10] SUN J S, HE Y B, BAI L, et al. An analysis of the risk factors for new-onset diabetes mellitus after liver transplantation [J]. *Int J Gen Med*, 2021,14:4783-4792.

[11] 陈显英,于明香,周俭,等. 供肝脂肪变性与肝移植术后糖尿病发病风险的关系[J]. *中华糖尿病杂志*, 2011,3(5):393-397.

[12] ZHANG Z, SUN J Y, GUO M, et al. Progress of new-onset diabetes after liver and kidney transplantation[J]. *Front Endocrinol*, 2023,14:1091843.

[13] 石炳毅,贾晓伟,李宁. 中国移植后糖尿病诊疗技术规范(2019 版)[J]. *器官移植*, 2019,10(1):1-9.

[14] EMDIN C A, ANDERSON S G, WOODWARD M, et al. Usual blood pressure and risk of new-onset diabetes: Evidence from 4.1 million adults and a meta-analysis of prospective studies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015,66(14):1552-1562.

[15] 李尉键,方伟,蔡泽锋,等. 高血压人群脉压与新发糖尿病的关系探讨[J]. *中华心血管病杂志*, 2021,49(7):673-679.

[16] LI D W, LU T F, HUA X W, et al. Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: A meta-analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015,21(20):6329-6340.

[17] BURRA P, BECCHETTI C, GERMANI G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges[J]. *JHEP Rep*, 2020,2(6):100192.

[18] 杨帅平,雷龙涛. 肾移植术后糖尿病与术前高脂血症的关系研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012(11):1009-1010.

[19] SHARIF A, CHAKKERA H, DE VRIES A P J, et al. International consensus on post-transplantation diabetes mellitus[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024,39(3):531-549.

[20] SHIVASWAMY V, BOERNER B, LARSEN J. Post-transplant diabetes mellitus: Causes, treatment, and impact on outcomes[J]. *Endocr Rev*, 2016,37(1):37-61.

[21] SHEN T, ZHUANG L, SUN X D, et al. Expert consensus on management of metabolic disease in Chinese liver transplant recipients[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(27):3851-3864.

- therapeutic strategy[J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:730751.
- [8] CHE L, PALIOGIANNIS P, CIGLIANO A, et al. Pathogenic, prognostic, and therapeutic role of fatty acid synthase in human hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1412.
- [9] CHEN J, FENG W B, SUN M Y, et al. TGF- $\beta$ 1-induced SOX18 elevation promotes hepatocellular carcinoma progression and metastasis through transcriptionally upregulating PD-L1 and CXCL12[J]. *Gastroenterology*, 2024,167(2):264-280.
- [10] FENG W B, CHEN J, HUANG W J, et al. HMGB1-mediated elevation of KLF7 facilitates hepatocellular carcinoma progression and metastasis through upregulating TLR4 and PTK2[J]. *Theranostics*, 2023,13(12):4042-4058.
- [11] LIU H H, XU Y, LI C J, et al. An SCD1-dependent mechanoresponse pathway promotes HCC invasion and metastasis through lipid metabolic reprogramming[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(7):2554-2567.
- [12] ALSULIMAN A, COLAK D, AL-HARAZI O, et al. Bidirectional crosstalk between PD-L1 expression and epithelial to mesenchymal transition: Significance in claudin-low breast cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2015,14:149.
- [13] LIU J H, CUI G L, SHEN S N, et al. Establishing a prognostic signature based on epithelial-mesenchymal transition-related genes for endometrial cancer patients[J]. *Front Immunol*, 2022,12:805883.
- [14] QIU Z Q, WANG X, JI X W, et al. The clinical relevance of epithelial-mesenchymal transition and its correlations with tumorigenic immune infiltrates in hepatocellular carcinoma[J]. *Immunology*, 2022,166(2):185-196.
- [15] ZHANG K, QIAN Y, QUAN X W, et al. A novel signature of lipid metabolism-related gene predicts prognosis and response to immunotherapy in lung adenocarcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:730132.
- [16] LIN D G, FAN W H, ZHANG R X, et al. Molecular subtype identification and prognosis stratification by a metabolism-related gene expression signature in colorectal cancer [J]. *J Transl Med*, 2021,19(1):279.
- [17] ZHU M C, ZENG Q P, FAN T, et al. Clinical significance and immunometabolism landscapes of a novel recurrence-associated lipid metabolism signature in early-stage lung adenocarcinoma: A comprehensive analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:783495.
- [18] KURIEN B T, SCOFIELD R H. Western blotting: An introduction[J]. *Methods Mol Biol*, 2015,1312:17-30.
- [19] ZHANG H F, GAO X, WANG X, ET AL. The mechanisms of renin-angiotensin system in hepatocellular carcinoma: from the perspective of liver fibrosis, hcc cell proliferation, metastasis and angiogenesis, and corresponding protection measures [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021,141:111868.
- [20] VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2022,400(10360):1345-1362.
- [21] LEE J I, KIM J K, KIM D Y, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastasis and the controllability of intrahepatic lesions[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2014,31(4):475-482.
- [22] AUCIELLO F R, BULUSU V, OON C, et al. A stromal lysolipid-autotaxin signaling axis promotes pancreatic tumor progression[J]. *Cancer Discov*, 2019,9(5):617-627.
- [23] BENESCH M G K, TANG X Y, DEWALD J, et al. Tumor-induced inflammation in mammary adipose tissue stimulates a vicious cycle of autotaxin expression and breast cancer progression[J]. *FASEB J*, 2015,29(9):3990-4000.
- [24] CORN K C, WINDHAM M A, RAFAT M. Lipids in the tumor microenvironment: From cancer progression to treatment[J]. *Prog Lipid Res*, 2020,80:101055.
- [25] BAKIR B, CHIARELLA A M, PITARRESI J R, et al. EMT, MET, plasticity, and tumor metastasis[J]. *Trends Cell Biol*, 2020,30(10):764-776.
- [26] LIU Y, LU L L, WEN D, et al. Correction to: miR-612 regulates invadopodia of hepatocellular carcinoma by HADHA-mediated lipid reprogramming [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):44.
- [27] YANG X, LIU Q, ZOU J, et al. Identification of a prognostic index based on a metabolic-genomic landscape analysis of hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. *Cancer Manag Res*, 2021,13: 5683-5698.
- [28] XIONG D L, LI Q, WANG H, et al. High expression of PPM1G is associated with the progression and poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2022,34(1): 13-22.
- [29] WANG C H, LIU L L, LIAO D Z, et al. PRAF2 expression indicates unfavorable clinical outcome in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2018,10:2241-2248.
- (本文编辑 耿波)
- 
- (上接第 345 页)
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] MOON J I, BARBEITO R, FARADJI R N, et al. Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up [J]. *Transplantation*, 2006,82(12):1625-1628.
- (本文编辑 范睿心 厉建强)