

免疫抑制剂与器官移植后糖尿病相关性机制研究进展*

刘晗琳 张森*, 贵州贵阳 550000

贵州医科大学附属医院内分泌代谢病科

关键词 免疫抑制剂; 移植后糖尿病; 发病机制

中图分类号 R617 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210404

免疫抑制剂是目前临床上防治器官移植后排斥反应的主要药物,也是引起移植后糖尿病(PTDM)的重要因素,了解免疫抑制剂与移植后糖尿病相关性机制,在保证移植器官的存活及安全、不增加移植后排斥反应的前提下,制定合适的个体化治疗方案,对预防PTDM的发生和对症高效治疗PTDM,以及提高移植物和患者存活率、延长生存时间,均有十分重要的意义。本文就不同免疫抑制剂与PTDM的相关性机制作一综述。

免疫抑制剂作为目前临床上防治器官移植后排斥反应的主要药物,是一类对机体的免疫反应具有抑制作用的药物,能抑制与免疫反应有关细胞的增殖和功能。众所周知,免疫抑制剂药物的普遍使用会显著影响代谢平衡,并与糖尿病、高血压、肥胖症和血脂异常的发生有关^[1]。

随着医疗技术的发展,实体器官移植是慢性疾病发展至终末期器官功能障碍时的重要治疗手段,包括肾、肝、心脏、胰腺、肺等。移植排斥反应与移植物的存活及手术的成败息息相关,随着临床上免疫抑制剂的应用,器官移植后移植物和患者的存活率得到较大的改善。移植后糖尿病(post transplantation diabetes mellitus, PTDM)是器官移植后常见的并发症,严重影响受体的长期生活质量^[2]。此前曾将移植后糖尿病定义为移植后新发糖尿病(new-onset diabetes mellitus after transplantation, NODAT),而在移植术后诊断糖尿病的患者中,可能包含移植前既存但未确诊的糖尿病患者,而PTDM描述的是诊断时间而不是发病时间。2014年经国际专家组建议,采用PTDM来定义移植术后诊断为糖尿病的患者。根据2021版美国糖尿病协会糖尿病诊疗标准,空腹血糖和糖化血红蛋白能够筛查需要进一步评估的高

危患者,口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)则被认为是诊断PTDM的金标准^[3~5],但不推荐在移植后2个月内或在免疫抑制剂方案稳定之前进行OGTT^[6],建议将PTDM的筛查和诊断延迟至移植后至少45d,在患者免疫抑制方案及移植器官功能稳定、无急性感染的情况下进行^[3]。

目前认为PTDM的发病机制可能与外周胰岛素抵抗增加、胰岛素敏感性下降及胰岛 β 细胞分泌功能减弱等有关。有研究报道,长期使用免疫抑制剂可推进PTDM的发生发展,患者因感染和心血管疾病而死亡的风险增加^[7,8]。尽管使用免疫抑制剂是导致PTDM发生的主要因素,但移植排斥的风险大于PTDM的风险^[3],故并不能停用免疫抑制剂。且随着免疫抑制剂剂量的逐渐减少,高血糖症经常会改善,并且可能会缓解^[9]。目前,临床上器官移植后常用的免疫抑制剂有以下4类:①糖皮质激素:甲泼尼龙、醋酸泼尼松等;②钙调神经磷酸酶抑制剂:环孢素、他克莫司等;③哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂:西罗莫司、依维莫司;④抗细胞增殖类药物:吗替麦考酚酯、咪唑立宾等。下面就常用的免疫抑制剂与PTDM相关性机制进行阐述。

糖皮质激素

糖皮质激素(glucocorticoid, GC)为目前使用最久的免疫抑制剂,具有剂量依赖性致糖尿病作用。大剂量GC冲击通常作为移植后住院治疗的免疫诱导方案之一,比长期维持免疫抑制剂方案中小剂量使用GC影响更大,具有更高的糖尿病发生风险^[10]。GC诱发糖尿病的潜在机制包括:①诱导胰岛素抵抗(insulin resistance, IR);②导致胰岛 β 细胞受损;③对升糖激素的“允许”和“协同”作用。

*基金项目:贵州省科技计划项目(No:20205014);贵州省卫生健康委科学技术基金项目(No:gzwjkj2019-1-109);贵州省临床重点专科培育项目(No:SZD-2016-01)

*通信作者:张森, E-mail: miaozhang@qq.com, 贵州省贵阳市云岩区北京路28号

诱导胰岛素抵抗 胰岛素通过与胰岛素受体结合而启动其作用,从而导致胰岛素受体的二聚体化和自身磷酸化。胰岛素受体底物(IRS)是肝脏中最具代表性的亚型,IRS2可通过两种不同的信号途径参与调节:磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)-蛋白激酶B(PKB/AKT)途径,促进胰岛素的代谢作用,以及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径,该途径调节参与细胞生长和分化的基因表达^[11]。因此,各种改变这两种信号通路的因素可导致IR。其中,游离脂肪酸被认为是导致器官发生IR的重要危险因素^[12]。

2005年Donnelly等^[13]已证实肝脏IR与肝脏脂肪含量增加相关,后者主要来源于血浆游离脂肪酸。GC可抑制肝脏脂肪分解,促进肝脏脂肪合成,导致肝脏脂质沉积,从而诱导肝脏IR^[12]。GC可通过诱导磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6-磷酸酶活化,促进肝脏糖异生,增加肝糖输出,导致肝脏IR。

另外,GC能抑制外周组织特别是肌肉以及脂肪对葡萄糖和氨基酸的摄取。骨骼肌组织内蓄积着游离脂肪酸(free fatty acids,FFA)。GC可导致骨骼肌损伤,促使蛋白质分解,细胞内脂质、FFA增加。GC能够刺激脂肪的脂解,促进甘油三酯、氨基酸和脂肪酸的释放,增加血浆FFA释放。

高FFA抑制外周葡萄糖的利用,抑制葡萄糖进入细胞内,阻断糖原合成,脂肪酸氧化代谢增强,促进肝脏糖异生。FFA的代谢产物包括甘油二酯和神经酰胺,前者通过激活蛋白激酶-C θ 亚型(PKC θ)介导不饱和脂肪酸的IR,后者通过激活PKC ζ 和磷酸酶2A(PP2A)介导饱和脂肪酸的IR作用,共同抑制了胰岛素信号通路,直接引起胰岛素胞内信号受阻,导致胰岛细胞结构损伤和分泌功能减退,诱导IR发生^[14]。FFA介导的NF- κ B激活和细胞因子产生也可导致IR^[15],其可能的机制包括细胞因子激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)信号通路和诱导细胞因子抑制因子(suppressor of cytokine signaling SOCS),而SOCS可以干扰IRS1/2与胰岛素受体的结合^[16]。

导致胰岛 β 细胞受损 大量的GC可直接对胰岛 β 细胞产生毒性作用及促进脂肪酸(fatty acids,FA)增多,而FA自身及其代谢产物可通过多种机制损伤胰岛 β 细胞内分泌功能^[17]。饱和脂肪酸通过促进内质网(endoplasmic reticulum,ER)应激信号通路的激活和抑制胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)途径,激活p38 MAPK信号转导通路胰岛 β 细胞的促凋亡信号传

导^[17~19]。

脂肪酸代谢产物神经酰胺可影响各种细胞信号传导途径的激活,包括诱导细胞凋亡途径。神经酰胺抑制Akt并激活JNK和ERK的活性,通过PP2A的活化导致Bad(Bcl-2相关死亡启动因子)和Bcl-2(B细胞淋巴瘤-2基因)的去磷酸化,致使BAD失活进而引起线粒体去极化,激活线粒体介导的细胞凋亡过程,从而促使胰岛 β 细胞凋亡^[20]。

GC还可降低葡萄糖激酶与葡萄糖转运蛋白2的表达,破坏 β 细胞对葡萄糖的敏感性,减少葡萄糖刺激后的胰岛素释放。GC可上调电压依赖式钾离子通道活性,减少钙离子内流,从而影响Ca²⁺介导的胞吐作用,抑制胰岛 β 细胞的分泌功能,同时减少胰岛细胞内的cAMP,降低蛋白激酶A的活性,从而导致胰岛素分泌量减少。GC通过激活Ca²⁺依赖性磷酸酶PP2B使Bcl-2去磷酸化失活,诱导胰岛 β 细胞凋亡^[21]。

对升糖激素的“允许”和“协同”作用 GC可拮抗胰岛素的降糖作用,协同胰高血糖素、肾上腺素和生长激素等其他内源性激素的升糖作用。当GC过低时,机体会发生低血糖;过多时,可拮抗胰岛素作用,诱导或加重既存的胰岛素抵抗,导致糖耐受受损甚至糖尿病^[22]。

钙调神经磷酸酶抑制剂

钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurini inhibitor,CNI)的致糖尿病潜力因具体药物而异,常用的有环孢素A(cyclosporin A,CsA)和他克莫司(Tacrolimus FK506),二者都是通过与T淋巴细胞表面受体结合,干扰细胞活化。他克莫司比CsA具有更佳的预防急性排斥反应的作用,但也更易导致糖尿病^[23]。可能由于他克莫司较CsA抑制胰岛素分泌的能力更强^[10]。一项随机对照试验显示,在病情稳定的PTDM患者中用CsA替代他克莫司可致使糖尿病逆转^[24]。但移植物的长期生存对患者的愈后至关重要,这需要依靠有效的免疫抑制来保证,无论免疫抑制方案是否增加PTDM的风险,都应以患者和同种异体移植物的生存最大化为目标^[25]。因此,自2009年全球改善肾脏病组织(KidneyDisease:Improving-GlobalOutcomes,KDIGO)指南以来,尽管他克莫司导致糖代谢异常的风险更高,但仍一直是推荐的首选的CNI^[26]。

与CNI相关的PTDM涉及多种机制:①抑制胰岛素分泌;②对胰岛 β 细胞直接毒性作用;③刺激

葡萄糖转运蛋白入胞;④低镁血症。

抑制胰岛素分泌 Ozbay 等^[27] 在一项使用胰岛素分泌 (INS-1) 细胞系的研究表明, CsA 和他克莫司会抑制胰岛素释放。他克莫司也被证明可以减少细胞团和促使胰岛细胞凋亡, 一项动物实验表明其主要作用是减少胰岛素的产生^[28]。CsA 在线粒体的膜通透性转运孔中与细胞周期蛋白 D 结合, 阻断了钙离子依赖的信号传导通路。Konrad 等^[29] 研究发现, 胰岛细胞内胰岛素基因的表达受钙离子信号途径的影响, 抑制胰岛素基因转录的可逆性, 致使胰岛素 mRNA 水平及胰岛素合成降低, 胰岛素的分泌减少。

对胰岛 β 细胞直接毒性作用 CNI 通过抑制活化 T 细胞核因子、调节环磷腺苷效应元件结合蛋白感受器和 PI3K/Akt 信号通路的效应, 直接作用于 β 细胞, 从而影响其功能。钙调神经磷酸酶活性可被 CNI 抑制, 从而阻止活化的 T 细胞核内因子 (nuclear factor of activated T-cells, NFAT) 的去磷酸化, 抑制钙调节神经磷酸酶及其下游通路, 活化 T 细胞中细胞因子的转录以及胰岛素和细胞增殖基因的转录, 减少 β 细胞的复制和存活。他克莫司与 β -细胞中脂肪酸介导的脂毒性作用之间的特殊协同作用可能是这种作用的原因。Chunhua 等^[30] 报道, TAC 和西罗莫司 (Sirolimus, SIR) 能在体内减少 β 细胞的胰岛素分泌, 临床用药剂量的 TAC 和 SIR 不影响 β 细胞增殖的调节, 对人体胰岛却有广泛的影响, 包括胰岛素分泌受损, 胰岛素加工和 β 细胞颗粒形成受损以及淀粉样蛋白增加沉积。

低镁血症 CNI 药物可减少肾小管上皮细胞对钙、镁的吸收, 低镁血症已证实为 PTDM 的独立危险因素。低镁血症可降低胰岛素的敏感性, 因为细胞内低 Mg^{2+} 可升高胰岛素受体 (insulin receptor, INSR) 的酪氨酸激酶活性, 从而导致受体后胰岛素抵抗的发展, 并降低细胞葡萄糖利用率^[31], 葡萄糖代谢受损的风险随着镁的摄入增多而降低^[32]。Van Laeckep 等^[33] 发现, 他克莫司与 PTDM 相关, 但在控制低镁血症时这种联系消失了, 这表明低镁血症的诱发可能是他克莫司增加 PTDM 的风险之一。

其他 CNI 增加 PTDM 风险的机制或许与通过胰岛素信号传导和非胰岛素信号传导增加 IR 相关, 目前尚不确定 CNI 可能在体内引起 IR 的程度^[34]。人类脂肪细胞和体外研究均表明, 他克莫司诱导 PTDM 的过程与肠道葡萄糖转运蛋白 SGLT1 对葡萄糖的吸收功能相关, CsA 和他克莫司都通过增加内

吞作用从细胞表面去除葡萄糖转运蛋白 GLUT4 来抑制对葡萄糖摄取, 而与胰岛素信号传导无关^[35]。

雷帕霉素靶蛋白抑制剂

雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂 (例如西罗莫司和依维莫司) 是一类具有抗增殖作用的新型大环内酯类免疫抑制剂, 也与葡萄糖代谢受损有关。这些药物有时在免疫抑制方案中用作麦考酚酸酯或 CNI 的替代品。接受 SIR 治疗的患者 PTDM 风险更高^[36]。依维莫司 (Everolimus) 是另一种可用的 mTOR 抑制剂, 与西罗莫司相比, 依维莫司似乎对胰岛细胞功能的影响较小^[37]。mTOR 抑制剂导致移植血糖升高的可能机制: ①导致胰岛 β 细胞受损; ②抑制胰岛素信号传导。

导致胰岛 β 细胞受损 Bussiere 等^[38] 进行的一项体外研究表明, mTOR 抑制剂可能与 β 细胞凋亡有关, SIR 的抗增殖作用也会抑制胰腺导管细胞的增殖。通过抑制 β 细胞增殖和增加 β 细胞凋亡等而引起糖尿病。Lamming 等^[39] 已证实 SIR 与周围 IR 和胰腺 β 细胞增殖减少有关。有研究表明, SIR 能抑制 β 细胞增殖^[40]。Fraenkel 等^[40] 在脂肪沙鼠致病性肺炎沙门氏菌的实验模型中, 雷帕霉素对 mTOR 的抑制作用会严重抑制胰岛素的转录, 并诱导糖尿病小鼠的 β 细胞凋亡。

抑制胰岛素信号传导 Shivaswamy 等^[28] 在正常 Sprague-Dawley 大鼠中的研究证明, 西罗莫司导致高血糖作用呈剂量依赖性, 并伴随着相对高胰岛素血症, 提示西罗莫司可能损害胰岛素信号传导, 存在 IR。

mTOR 抑制剂可作用于胰岛素受体 IRS-PI3K-Akt 途径。有研究表明, 激活 Akt 和模拟蛋白质合成需要刺激含 mTOR 的复合物 mTORC1, 通过与 mTOR 结合, 西罗莫司刺激 IRS-1 的蛋白激酶依赖性磷酸化, 从而抑制 PI3K / Akt 信号传导^[10]。在动物实验中, 由于西罗莫司抑制了蛋白激酶 B 的磷酸化, 阻断 mTOR2 的磷酸化, 严重抑制了肝脏、肌肉和脂肪组织中的胰岛素信号传导, 导致肝糖输出增加^[39,40]。

其他类型免疫抑制剂

尚未显示出麦考酚酸酯和硫唑嘌呤对胰岛素作用或葡萄糖代谢有影响, 因此在 PTDM 中似乎没有主要作用, 也期望更多的研究来证实其他免疫抑制

剂与 PTDM 的相关性研究。

PTDM 是多种因素共同作用的结果,与移植物的存活和死亡率密切相关。高龄、肥胖、糖尿病家族史、种族、遗传因素等均是发生 PTDM 的主要因素,而免疫抑制剂作为移植后的抗排异药物和 PTDM 的危险因素,在提高移植的成功率以及患者的存活率中尤为重要。多种免疫抑制剂均可能导致胰岛 β 细胞功能障碍和 IR,不同药物的组合会增加患者发生 PTDM 的风险。有学者提出未来期望能够通过新的免疫抑制药物或新方案来预防或减少 PTDM,目前临床上常通过酌情减少激素的应用时间或维持剂量来协助血糖控制。讨论中的新方案包括改变可用药物的时间、剂量或组合,相信随着新型免疫抑制剂纳入临床应用,糖皮质激素能逐步被取代,诞生无激素的免疫抑制方案,以期降低药物对血糖的影响。

尽管某些免疫抑制剂的使用存在诱发 PTDM 的风险,但需认识到,患者的长期预后结果首先与移植物的存活率相关。因此,应选择最有可能成功进行实体器官移植的免疫抑制药,而不是为了最小化 PTDM 的风险,调整免疫抑制剂。若由于免疫抑制的改变,排斥反应的间歇缩短甚至急性发作,可能导致移植物存活率降低。针对潜在降低 PTDM 的个体化策略不应优先于已确立具有最佳总体移植结果的策略。

参考文献

- Bhat M, Pasini E, Das A, et al. Diabetogenic effects of immunosuppression: an integrative analysis[J]. *Transplantation*, 2020, 104(1): 211-221.
- Rodríguez-Rodríguez A E, Porrini E, Hornum M, et al. Post-Transplant diabetes mellitus and prediabetes in renal transplant recipients; an update[J]. *Nephron*, 2021, 145(4): 317-329.
- 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.
- 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.
- Hecking M, Kainz A, Werzowa J, et al. Glucose metabolism after renal transplantation[J]. *Diabetes care*, 2013, 36(9): 2763-2771.
- Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(3): 172-188.
- Mizrahi N, Braun M, Ben Gal T, et al. Post-transplant diabetes mellitus: Incidence predicting factors and outcomes[J]. *Endocrine*, 2020, 69(2): 303-309.
- Wauters RP, Cosio FG, Fernandez MLS, et al. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2012, 94(4): 377.
- Chowdhury TA. Post-transplant diabetes mellitus[J]. *Clin Med*, 2019, 19(5): 392.
- Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes treatment and impact on outcomes. *Endocr Rev*, 2016, 37(1): 37-61.
- Manohar S, Yu Q, Gygi SP, et al. The insulin receptor adaptor IRS2 is an APC/C substrate that promotes cell cycle protein expression and a robust spindle assembly checkpoint[J]. *Mol Cell Prot*, 2020, 19(9): 1450-1467.
- Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: is insulin resistance the link[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 418: 55-65.
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Investig*, 2005, 115(5): 1343-1351.
- Chavez JA, Summers SA. A ceramide-centric view of insulin resistance[J]. *Cell metab*, 2012, 15(5): 585-594.
- Boden G. Obesity insulin resistance and free fatty acids[J]. *Curr Opin Endocrinol diabetes obes*, 2011, 18(2): 139.
- Hong S, Choi KM. Sarcopenic obesity insulin resistance and their implications in cardiovascular and metabolic consequences[J]. *Int J mol Sci*, 2020, 21(2): 494.
- Sramek J, Nemcova-Furstova V, Kovar J. Molecular mechanisms of apoptosis induction and its regulation by fatty acids in pancreatic β -Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4285.
- Sramek J, Nemcova-Furstova V, Kovar J. Kinase signaling in apoptosis induced by saturated fatty acids in pancreatic β -cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1400.
- Wang Y, Xie T, Zhang D, et al. GPR120 protects lipotoxicity-induced pancreatic-cell dysfunction through regulation of PDX1 expression and inhibition of islet inflammation[J]. *Clin Sci*, 2019, 133(1): 101-116.
- Seshacharyulu P, Pandey P, Datta K, et al. Phosphatase: PP2A structural importance, regulation and its aberrant expression in cancer[J]. *Cancer lett*, 2013, 335(1): 9-18.
- Rojas J, Chávez-Castillo M, Cabrera M, et al. Glucocorticoid-induced death of pancreatic Beta cells: an organized chaos[J]. *JOP*, 2015, 16(1): 11-19.
- Wauters RP, Cosio FG, Fernandez MLS, et al. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2012, 94(4): 377.
- 王晚晓, 王长安, 韩健乐, 等. 环孢素转换为他克莫司对稳定期肾移植受者糖代谢和心血管风险的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 943(14): 110-114.
- Wissing KM, Abramowicz D, Weekers L, et al. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(7): 1726-

- 1734.
- 25 Hecking M, Sharif A, Eller K, et al. Management of post-transplant diabetes; immunosuppression, early prevention, and novel antidiabetics[J]. *Transplant Int*, 2021, 34(1):27-48.
- 26 Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients; a summary[J]. *Am J Transplant*, 2010, 9(4):S1-S155.
- 27 Øzbay LA, Smidt K, Mortensen DM, et al. Cyclosporin and tacrolimus impair insulin secretion and transcriptional regulation in INS-1E beta-cells[J]. *British J Pharmacol*, 2011, 162(1):136-146.
- 28 Shivaswamy V, Bennett RG, Clure CC, et al. Tacrolimus and sirolimus have distinct effects on insulin signaling in male and female rats[J]. *Transl Res*, 2014, 163(3):221-231.
- 29 Konrad T, Steinmüller T, Vicini P, et al. Regulation of glucose tolerance in patients after liver transplantation; impact of cyclosporin versus tacrolimus therapy[J]. *Transplantation*, 2000, 69(10):2072-2078.
- 30 Dai C, Walker JT, Shostak A, et al. Tacrolimus- and sirolimus-induced human cell dysfunction is reversible and preventable[J]. *JCI insight*, 2020, 16, 5(1):e130770.
- 31 Kostov K. Effects of magnesium deficiency on mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes; focusing on the processes of insulin secretion and signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6):1351.
- 32 Piuri G, Zocchi M, Della Porta M, et al. Magnesium in obesity metabolic syndrome and Type 2 diabetes[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2):320.
- 33 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.
- 34 Triñanes J, Rodriguez-Rodriguez A E, Brito-Casillas Y, et al. Deciphering tacrolimus-induced toxicity in pancreatic β cells[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(11):2829-2840.
- 35 Pereira MJ, Palming J, Rizell M, et al. Cyclosporine A and tacrolimus reduce the amount of GLUT4 at the cell surface in human adipocytes; increased endocytosis as a potential mechanism for the diabetogenic effects of immunosuppressive agents[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(10):E1885-E1894.
- 36 Chevallier E, Jouve T, Rostaing L, et al. pre-existing diabetes and PT-DM in kidney transplant recipients; how to handle immunosuppression[J]. *Exp Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(1):55-66.
- 37 de Lucena D D, de Sù JR, Medina-Pestana JO, et al. Modifiable variables are major risk factors for posttransplant diabetes mellitus in a time-dependent manner in kidney transplant; an observational cohort study[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020.
- 38 Bussiere CT, Lakey JRT, Shapiro AMJ, et al. The impact of the mTOR inhibitor sirolimus on the proliferation and function of pancreatic islets and ductal cells[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(10):2341-2349.
- 39 Lamming DW, Ye L, Katajisto P, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mtorc2 loss and uncoupled from longevity[J]. *Science*, 2012, 335:1638-1643.
- 40 Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, et al. mTOR inhibition by rapamycin prevents cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2008, 57(4):945-957.

(2021-07-07 收稿)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词,不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语,可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语,于文内第1次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准,不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”,如帕金森病;若为单字名,则保留“氏”字,如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称,若全称较长且反复使用,可用缩略语或简称,第1次出现时写出全称,并加括号写出简称,后文用简称。已通用的中文简称可用于文题,但在文内仍应写出全称,并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准,外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接,如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外,其余均小写。德文名词首字母大写。