

# 他克莫司与环孢素A对肾移植后糖尿病发病率影响的系统评价

廖敏辉<sup>1, 2, 3</sup>, 陈芳昭<sup>4</sup>, 韩 信<sup>3</sup>, 赵春梅<sup>1, 2</sup>

1. 南方医科大学深圳医院 (广东深圳 518100)
2. 南方医科大学第三临床医学院 (广州 510630)
3. 深圳大学总医院药学部 (广东深圳 518055)
4. 深圳市儿童医院药剂科 (广东深圳 518035)

**【摘要】目的** 系统评价他克莫司 (TAC) 与环孢素 A (CsA) 对肾移植术后患者移植后糖尿病 (PTDM) 发病率的影响。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集关于肾移植术后患者使用 TAC 与 CsA 出现 PTDM 的随机对照试验 (RCT), 检索时限均为建库至 2022 年 12 月 31 日; 手工检索《中华器官移植杂志》《器官移植》和《中华肾脏病杂志》, 检索时限为 2022 年 1 月 1 日—12 月 31 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 使用 RevMan 5.4.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 23 个 RCT, 包括 5 269 例患者, 其中 TAC 组 2 681 例, CsA 组 2 588 例。Meta 分析结果显示, 与 CsA 组比较, TAC 组 PTDM 发病率明显较高 [OR=2.15, 95%CI (1.60, 2.89),  $P < 0.001$ ]。进一步亚组分析结果显示, 除了以“需胰岛素治疗”作为标准外, 采用其他诊断标准时 TAC 组 PTDM 发病率均高于 CsA 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 随访时间 6~60 个月时, TAC 组 PTDM 发病率均显著高于 CsA 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); TAC 联用硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯组 PTDM 发病率显著高于 CsA 联用组 ( $P < 0.05$ ), 但 TAC 或 CsA 与西罗莫司联用时, 两组 PTDM 发病率差异无统计学意义 ( $P=0.91$ )。**结论** 当前证据表明, 肾移植术后 6~60 个月时 TAC 诱发 PTDM 的风险较高, TAC 联用硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯组的 PTDM 发病率高于 CsA 联用组, 但小剂量 TAC 或 CsA 与西罗莫司联用时 PTDM 发病率差异无统计学意义。

**【关键词】** 他克莫司; 环孢素 A; 肾移植; 移植后糖尿病; 移植后新发糖尿病; 系统评价; Meta 分析

The influence of tacrolimus and cyclosporine A to the incidence of post-transplant diabetes mellitus after kidney transplantation: a systematic review

Min-Hui LIAO<sup>1,2,3</sup>, Fang-Zhao CHEN<sup>4</sup>, Xin HAN<sup>3</sup>, Chun-Mei ZHAO<sup>1,2</sup>

1. Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518100, Guangdong Province, China

2. The Third School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510630, China

3. Department of Pharmacy, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China

4. Department of Pharmacy, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518035, Guangdong Province, China

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202306011

通信作者: 赵春梅, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: zhaochunmei2@163.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

Corresponding author: Chun-Mei ZHAO, Email: zhaochunmei2@163.com

**【Abstract】Objective** To systematically evaluate the effects of tacrolimus (TAC) and cyclosporine A (CsA) on the incidence of post-transplant diabetes mellitus (PTDM) in patients after kidney transplantation. **Methods** PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, WanFang Data and VIP databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about the incidence of PTDM using TAC and CsA from inception to December 31st, 2022. *The Chinese Journal of Organ Transplantation, Organ Transplantation* and *Chinese Journal of Nephrology* from January 1st to December 31st, 2022 were manually searched to avoid missing the recent research results. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. RevMan 5.4.1 software was used for Meta-analysis. **Results** A total of 23 RCTs involving 5 269 patients were included, including 2 681 cases in the TAC group and 2 588 cases in the CsA group. The results of Meta-analysis showed that compared with CsA group, the incidence of PTDM in TAC group was significantly higher (OR=2.15, 95%CI 1.60 to 2.89,  $P<0.001$ ). Subgroup analysis results showed that, the incidence of PTDM in TAC group was higher than that in CsA group when other diagnostic criteria were used ( $P<0.05$ ), except that insulin treatment was required. The incidence of PTDM induced by TAC at 6 to 60 months was significantly higher than that of CsA, with statistical significance ( $P<0.05$ ); The incidence of PTDM caused by tacrolimus combined with azathioprine (AZA) or mycophenolate mofetil (MMF) subgroups was significantly higher than that of CsA combined with AZA or MMF ( $P<0.05$ ). However, there was no statistical difference in the incidence of PTDM between the TAC combined with sirolimus group and the CsA combined with sirolimus group ( $P=0.91$ ). **Conclusion** Current evidence shows that, at 6 to 60 months after kidney transplantation, the incidence of TAC-induced PTDM is significantly higher. The incidence of PTDM is higher in the TAC combined with AZA or MMF group, but there was no statistical difference in the incidence of PTDM when low-dose TAC or CsA is combined with sirolimus.

**【Keywords】** Tacrolimus; Cyclosporine A; Kidney transplantation; PTDM; NODAT; Systematic review; Meta-analysis

移植后糖尿病 (post transplantation diabetes mellitus, PTDM) 是器官移植后常见的并发症。2003 年国际上首次提出移植后新发糖尿病 (new onset diabetes after transplantation, NODAT), 因部分患者不能确定是否为术后新发, 2014 年国际指南将 NODAT 改名为 PTDM<sup>[1]</sup>。PTDM 是增加器官移植术后排斥反应、移植物功能丧失或减退及感染等并发症的重要危险因素<sup>[2]</sup>。

钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitors, CNIs) 常用于预防肾移植术后的排斥反应, 其作用机制为通过抑制钙调磷酸酶而发挥免疫抑制作用, 其代表药物有他克莫司 (tacrolimus, TAC) 和环孢素 A (cyclosporin, CsA)。CNIs 能有效地降低肾移植术后的排斥反应, 提高移植肾的存活率, 是目前国内外肾移植指南中推荐的一线抗排

斥药物。同时, CNIs 通过抑制钙调磷酸酶/活化 T 细胞核因子 (nuclearfactor of activated T cells, NFAT) 通路, 调节胰岛  $\beta$  细胞的生长和功能<sup>[3]</sup>, 可引起血糖升高, 增加了 PTDM 的发病率。有研究<sup>[4]</sup>表明, PTDM 发生率为 2%~50%。PTDM 患者免疫抑制药物的选择是临床棘手的问题, 虽已有较多的 Meta 分析比较了 TAC 与 CsA 对肾移植术患者的治疗效果和不良反应, 然而对于 PTDM 却有不一致的结果。现有的 Meta 分析未考虑 PTDM 诊断标准、联合用药、随访时间的同质性。为进一步客观评价肾移植术后使用 TAC 和 CsA 对于 PTDM 发病率的影响, 本研究对现有临床研究结果进行系统评价和 Meta 分析, 以期临床用药提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 同一时期的平行对照试验。

#### 1.1.2 研究对象

异体肾移植受者, 年龄 > 12 岁。

#### 1.1.3 干预措施

TAC 组和 CsA 组分别接受包括 TAC 和 CsA 在内的抗排斥治疗。两组其他用药一致。

#### 1.1.4 结局指标

PTDM 或 NODAT 的发生率。

#### 1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除: ①受试者包括肾移植在内的多器官联合移植的研究; ②主要观察 TAC 和 CsA 转换的临床研究; ③随访时间 ≤ 3 个月的研究; ④无法排除术前糖尿病病例的研究; ⑤非英文、中文文献; ⑥重复发表的文献; ⑦综述、述评等文献。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集关于肾移植术后患者使用 TAC 与 CsA 出现 PTDM 的 RCT, 检索时限均为建库至 2022 年 12 月 31 日, 手工检索 2022 年 1 月 1 日—12 月 31 日《中华器官移植杂志》《器官移植》和《中华肾脏病杂志》, 避免遗漏近期发表的文献。采用主题词和自由词相结合的检索方式。英文检索词包括: renal transplantation、kidney transplantation、tacrolimus、FK506、ciclosporin、cyclosporine、CsA、randomized、randomized controlled trial; 中文检索词包括: 他克莫司、环孢素、肾移植。以 PubMed 为例, 其具体检索策略见框 1。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取相关数据并交叉核对, 如遇分歧, 通过讨论解决, 必要时咨询第 3 名研究者协助判断, 不全的资料尽量与临床研究者联系予以补充。文献筛选时首先阅读文题和摘要, 在排除明显不相关的文献后, 进一步阅读全文, 以确定最终是否纳入。提取资料的内容主要包括: ①纳入研究的基本信息, 如第一作者、发表期刊及时间等; ②研究对象的基线资

```
#1 kidney transplantation [Title/Abstract]
#2 kidney transplantation [MeSH]
#3 #1 OR #2
#4 tacrolimus [Title/Abstract]
#5 tacrolimus [MeSH]
#6 #4 OR #5
#7 ciclosporin
#8 ciclosporin [MeSH]
#9 #7 OR #8
#10 randomized controlled trial [Title/Abstract]
#11 randomized controlled trial [MeSH]
#12 #10 OR #11
#13 #3 AND #6 AND #9 AND #12
```

框1 PubMed数据库检索策略

Box 1. PubMed search strategy

料; ③干预措施、疗程和随访时间等; ④所关注的结局指标及结果数据; ⑤偏倚风险评价的关键要素。

### 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者按照 Cochrane 手册针对 RCT 的偏倚风险评估工具 ROB 1.0<sup>[5]</sup> 评价纳入研究的偏倚风险, 如遇分歧, 则经讨论解决或由第三方协助解决。

### 1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.4.1 软件进行统计分析。二分类变量采用比值比 (odds ratio, OR) 作为效应量, 并提供其 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 Cochran's *Q* 检验进行分析, 同时结合 *I*<sup>2</sup> 定量判断异质性大小。若各研究结果间统计学异质性较小 ( $P \geq 0.1$  且  $I^2 \leq 50\%$ ), 选择固定效应 (FE) 模型进行 Meta 分析; 若各研究结果间存在明显的统计学异质性, 则进一步分析异质性来源, 在排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应 (RE) 模型进行 Meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析进行处理。采用漏斗图 (funnel plot) 分析潜在的发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献 2 768 篇, 经逐步筛选, 最终纳入 23 篇文献<sup>[6-28]</sup>, 文献筛选流程及结果见图 1。

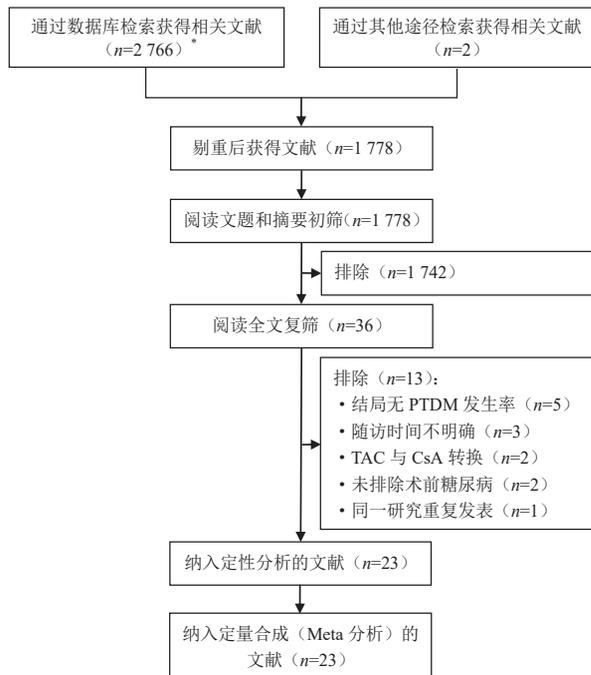


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Flow chart of study selection

注：\*所检索数据库及检出文章数具体如下：PubMed (n=364)、Embase (n=860)、The Cochrane Library (n=355)、CNKI (n=265)、WanFang Data (n=617)、VIP (n=305)

## 2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入的研究来自美国、巴西、瑞典、英国、中国、西班牙、韩国等多个国家，其中多中心研究 11 个，单中心研究 12 个。5 269 例接受异体肾移植术后的患者随机接受 CNI 长期抗排斥治疗，包括 TAC 组 2 681 例，CsA 组 2 588 例。23 项研究均联合了糖皮质激素，联合用药包括：糖皮质激素、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、咪唑嘌呤、西罗莫司、达利珠单抗和巴利西单抗等药物，同一研究中除 TAC 和 CsA 外其他药物相同。纳入研究的随访时间范围为 6~216 个月。见表 1。

2 项研究<sup>[20,26]</sup>采用计算机随机进行随机分组，1 项研究<sup>[27]</sup>采用自动化系统进行随机分组，对应的选择性偏倚风险评为“低风险”；其余研究仅提及随机分组，未说明随机序列产生方法，评为“不清楚”。所有研究均未描述分配隐藏的方法，对应的选择性偏倚风险评为“不清楚”。纳入的研究采用非盲或未描述盲法，实施偏倚和测量偏倚风险评为“高风险”或“不清楚”。1 项研究<sup>[9]</sup>

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Basic characteristics of the included studies

纳入研究	国家/地区	研究类型	病例数		随访时间 (月)	平均年龄 (岁)		联合用药情况		结局指标
			TAC组	CsA组		TAC组	CsA组	TAC组	CsA组	
Campos 2002 <sup>[6]</sup>	巴西	多中心	85	81	12	40.5 ± 10.7	40.9 ± 12.3	AZA+ATG	AZA+ATG	① <sup>d</sup>
Charpentier 2002 <sup>[7]</sup>	欧洲	多中心	177	177	6	44.7 ± 11.4	43.6 ± 10.9	AZA+ATG	AZA+ATG	② <sup>b</sup>
Ciancio 2004 <sup>[8]</sup>	美国	单中心	41	45	12	-	-	SRL	SRL	② <sup>b</sup>
Ciancio 2020 <sup>[9]</sup>	美国	单中心	42	47	216	49.6 ± 1.8	43.9 ± 2.3	SRL+DAC	SRL+DAC	② <sup>d</sup>
Ekberg 2010 <sup>[10]</sup>	瑞典等	多中心	403	408	12	47	47	MMF+DAC	MMF+DAC	② <sup>d</sup>
Gaber 2008 <sup>[11]</sup>	美国	多中心	160	157	12	46.4	44.4	SRL	SRL	② <sup>a</sup>
Gonwa 2003 <sup>[12]</sup>	美国	多中心	46	46	36	-	-	MMF	MMF	② <sup>b</sup>
Guerra 2011 <sup>[13]</sup>	美国	单中心	41	45	36	49.6 ± 1.8	43.9 ± 2.3	SRL	SRL	② <sup>b</sup>
Hardinger 2005 <sup>[14]</sup>	美国	单中心	104	48	12	44 ± 13	46 ± 13	THY	THY	① <sup>c</sup>
Johnson 2000 <sup>[15]</sup>	美国	多中心	46	42	12	49.9 ± 12.6	45.9 ± 12.6	MMF	MMF	① <sup>b</sup>
Jurewicz 2003 <sup>[16]</sup>	英国	单中心	115	117	12	-	-	AZA	AZA	① <sup>d</sup>
Kim 2004 <sup>[17]</sup>	韩国	单中心	39	37	6	-	-	MMF	MMF	② <sup>d</sup>
Kim 2018 <sup>[18]</sup>	韩国	单中心	62	55	120	38.8 ± 9.2	38.5 ± 9.5	MMF	MMF	② <sup>c</sup>
Lee 2009 <sup>[19]</sup>	韩国	单中心	62	55	60	38.8 ± 9.2	38.5 ± 9.5	MMF	MMF	① <sup>c</sup>
Liu 2015 <sup>[20]</sup>	中国	单中心	36	36	24	42 ± 15.4	43 ± 13.5	MMF	MMF	① <sup>c</sup>
Margreiter 2002 <sup>[21]</sup>	欧洲	多中心	276	261	6	42.4 ± 10.4	43.8 ± 10.4	AZA	AZA	① <sup>b</sup> ② <sup>b</sup>
Neylan 1998 <sup>[22]</sup>	美国	多中心	123	123	12	44.3 ± 14.0	44.5 ± 12.2	AZA	AZA	① <sup>b</sup>

续表1

纳入研究	国家/地区	研究类型	病例数		随访时间 (月)	平均年龄(岁)		联合用药情况		结局 指标
			TAC组	CsA组		TAC组	CsA组	TAC组	CsA组	
Park 2006 <sup>[23]</sup>	韩国	单中心	59	50	12	38.8 ± 9.15	38.5 ± 9.54	MMF	MMF	① <sup>e</sup>
Pirsch 1997 <sup>[24]</sup>	美国	多中心	205	207	12	43.4 ± 13.1	43.6 ± 12.4	AZA	AZA	① <sup>b</sup>
Silva 2014 <sup>[25]</sup>	巴西	单中心	212	212	48	49 ± 13	48 ± 13	MMF	MMF	② <sup>e</sup>
Torres 2018 <sup>[26]</sup>	西班牙	多中心	36	26	12	61.6 ± 7.3	60.2 ± 8.3	BAS+MMF	BAS+MMF	① <sup>e</sup>
Vincenti 2007 <sup>[27]</sup>	美国等	多中心	286	281	6	46.3 ± 13.6	47.0 ± 11.9	MMF+BAS	MMF+BAS	② <sup>e</sup>
Wang 2000 <sup>[28]</sup>	中国	单中心	25	32	12	38.1 ± 18.7	38.1 ± 18.7	MMF	MMF	① <sup>d</sup>

注: MMF: 吗替麦考酚酯; AZA: 硫唑嘌呤; ATG: 咪唑嘌呤; SRL: 西罗莫司; DAC: 达利珠单抗; BAS: 巴利西单抗; THY: 甲状腺球蛋白; 结局指标: ①PTDM; ②NODAT; 诊断标准: <sup>a</sup>需胰岛素治疗; <sup>b</sup>胰岛素或降糖药物治疗 ≥ 30 d; <sup>c</sup>美国糖尿病学会 (American Diabetes Association, ADA) 标准: 至少2 d空腹血糖 > 7 mmol · L<sup>-1</sup>, 或糖化血红蛋白 ≥ 6.5%, 或需要口服降糖药, 或胰岛素控制血糖; <sup>d</sup>未提及

随访 216 个月, 随访时间较长, 失访率高, 其结果数据完整性对应的失访偏倚评为“高风险”; 其余研究均评为“低风险”。所有研究的报告偏

倚均评为“低风险”, 其他偏倚风险均评为“不清楚”。见表 2。

表2 纳入研究的偏倚风险评价结果

Table 2. Risk of bias assessment results of the included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	对研究者/ 受试者施盲	对结果 测评者施盲	结果数据 的完整性	选择性报告 研究结果	其他偏倚 来源
Campos 2002 <sup>[6]</sup>	不清楚	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Charpentier 2002 <sup>[7]</sup>	不清楚	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Ciancio 2004 <sup>[8]</sup>	不清楚	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Ciancio 2020 <sup>[9]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不完整	否	不清楚
Ekberg 2010 <sup>[10]</sup>	不清楚	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Gaber 2008 <sup>[11]</sup>	不清楚	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Gonwa 2003 <sup>[12]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
Guerra 2011 <sup>[13]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
Hardinger 2005 <sup>[14]</sup>	不清楚	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Johnson 2000 <sup>[15]</sup>	不清楚	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Jurewicz 2003 <sup>[16]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
Kim 2004 <sup>[17]</sup>	不清楚	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Kim 2018 <sup>[18]</sup>	不清楚	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Lee 2009 <sup>[19]</sup>	不清楚	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Liu 2015 <sup>[20]</sup>	计算机随机	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Margreiter 2002 <sup>[21]</sup>	不清楚	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Neylan 1998 <sup>[22]</sup>	不清楚	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Park 2006 <sup>[23]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚
Pirsch 1997 <sup>[24]</sup>	不清楚	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Silva 2014 <sup>[25]</sup>	不清楚	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Torres 2018 <sup>[26]</sup>	计算机随机	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Vincenti 2007 <sup>[27]</sup>	自动化系统	不清楚	非盲	非盲	完整	否	不清楚
Wang 2000 <sup>[28]</sup>	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	否	不清楚

### 2.3 Meta分析结果

#### 2.3.1 PTDM

共纳入 23 项研究<sup>[6-28]</sup>。采用随机效应模型 Meta 分析结果显示,与 CsA 组比较,TAC 组 PTDM 发病率明显较高 [OR=2.15, 95%CI (1.60, 2.89) ,  $P < 0.001$ ], 见图 2。

#### 2.3.2 亚组分析

按诊断标准、随访时间、联用药物等 3 类因素进行亚组分析。表 3 结果显示,除了以胰岛素治疗作为诊断标准、联用西罗莫司时两组 PTDM 发病率的差异无统计学意义外,采用其他诊断标准时 TAC 组 PTDM 发病率均高于 CsA 组,差异

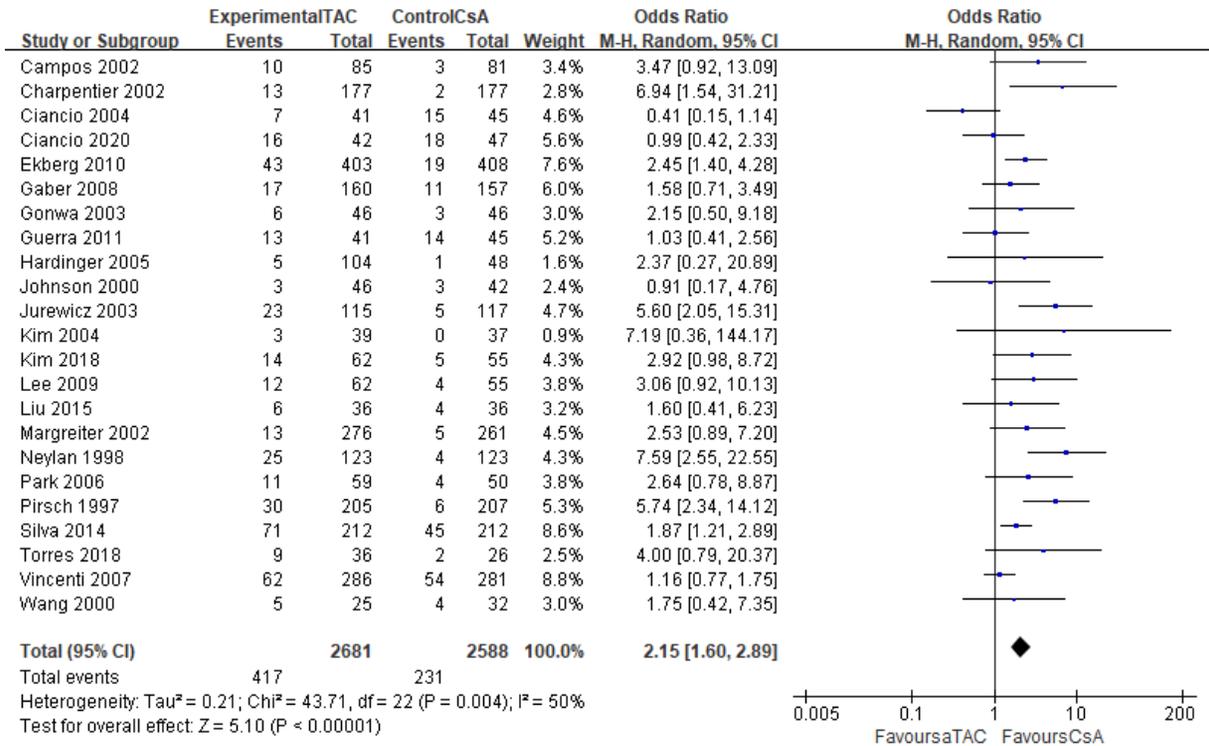


图2 TAC与CsA对PTDM发病率影响比较的Meta分析

Figure 2. Forest plot of influence of PTDM incidence induced by TAC versus CsA

表3 TAC与CsA诱发PTDM发病率比较的亚组分析结果

Table 3. Results of subgroup analysis of PTDM incidence induced by TAC versus CsA

组别	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	Meta分析结果	
		P	I²		OR (95%CI)	P
<b>诊断标准</b>						
需胰岛素治疗	1 <sup>[11]</sup>	-	-	-	1.58 (0.71, 3.49)	
需胰岛素或降糖药物治疗 ≥ 30 d	8 <sup>[7-8,12-13,15,21-22,24]</sup>	<0.001	73%	随机	2.24 (1.02, 4.88)	0.040
参考ADA标准	8 <sup>[14,18-20,23,25,-27]</sup>	0.680	0%	固定	1.77 (1.38, 2.28)	<0.001
<b>随访时间 (月)</b>						
6	4 <sup>[7,17,21,27]</sup>	0.120	48%	固定	1.56 (1.15, 2.12)	0.004
12	12 <sup>[6,8,10-11,14-16,22-24,26,28]</sup>	0.008	57%	随机	2.53 (1.56, 4.10)	<0.001
24~60	5 <sup>[12-13,19-20,25]</sup>	0.680	0%	固定	1.79 (1.27, 2.53)	0.001
<b>联用药物</b>						
西罗莫司	4 <sup>[8-9,11,13]</sup>	0.240	28%	固定	0.97 (0.63, 1.50)	0.910
吗替麦考酚酯	12 <sup>[10,12,15,17-20,23,25-28]</sup>	0.800	0%	固定	1.89 (1.52, 2.35)	<0.001
硫唑嘌呤	6 <sup>[6-7,16,21-22,24]</sup>	0.010	67%	随机	4.06 (2.95, 8.46)	<0.001

有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；随访时间 6~60 个月，TAC 组 PTDM 发病率均显著高于 CsA，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；TAC 联用硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯组 PTDM 发病率显著高于 CsA 联用硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯组 ( $P < 0.05$ )。

## 2.4 发表偏倚分析

针对 PTDM 发病率这一指标绘制漏斗图见图 3，研究多集中在中线的上端，且中线上端的对称性较好，但中线下端研究较少，纳入的小样本量研究较少，提示整体发表偏倚风险较小。

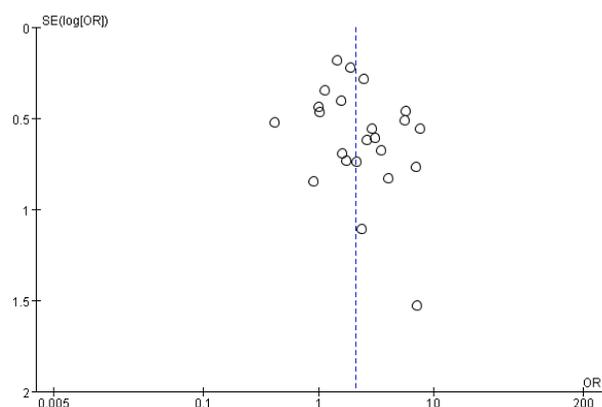


图3 TAC与CsA对PTDM发病率影响比较的漏斗图  
Figure 3. Funnel plot of TAC versus CSA-induced PTDM incidence

## 3 讨论

CNI 通过抑制钙调磷酸酶 (CN) / 活化 T 细胞因子 (NFAT) 信号通路下调胰岛  $\beta$  细胞的生长和功能<sup>[29]</sup>，是 CNI 引起血糖升高的主要机制。从 TAC 和 CsA 应用于临床以来，临床医生较为关注其对血糖的影响，相关的 RCT 研究较多，但均未采用盲法或盲法未知，主要原因可能为盲法不利于受试者的治疗。本研究结果表明，TAC 组与 CsA 组的 PTDM 发病率分别为 15.55% (417/2 681) 和 8.93% (231/2 588)，TAC 和 CsA 诱发高血糖不良反应的发生率都处于较高水平，而 TAC 组 PTDM 发生率显著高于 CsA 组。高血糖是 CNI 常见的不良反应，有研究<sup>[30-31]</sup>显示使用 TAC 患者的高血糖发生率高达 16%，使用 CsA 患者的高血糖发生率少于 2%，TAC 诱发高血糖的风险更高，与本次 Meta 分析结果基本一致。但本研究结果 CsA 组 PTDM 发病率明显高于 2%，这可能与肾移植患者在使用 CNI 同时，联合使用了糖皮质激素和其他药物有关。

本研究亚组分析结果显示：① PTDM 与 NODAT 的定义和诊断标准因不同国家和不同时间存在差异，需胰岛素或降糖药物治疗  $\geq 30$  d 亚组、参考 ADA 标准亚组中，TAC 的 PTDM 发病率均高于 CsA，反映诊断标准可能对判定 PTDM 发病情况存在影响，但两组优势比结果与整体情况相似，推测诊断标准的不一致，对整体结果的影响可能有限。②不同随访时间的研究，TAC 诱导 PTDM 发病率均显著高于 CsA； $\geq 120$  个月的研究较少，总病例数少，且失访率高，因此缺乏更多长疗程的临床研究证据。③联合用药的亚组分析显示，不同联用药物是研究结果异质的主要来源。联用吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤时 TAC 对 PTDM 发病率的影响显著高于 CsA；而 TAC 或 CsA 与西罗莫司联用时，两组 PTDM 发病率差异无统计学意义，这可能与在西罗莫司联用时，选用小剂量的 TAC 或 CsA 有关。TAC 和 CsA 对血糖的影响具有剂量相关性，两种药物剂量减小从而降低了这两个药物对 PTDM 发病率影响的差异。

本研究对多个数据库和期刊进行了全面检索，以纳入符合条件的试验。与既往的大多数关于 CNI 对血糖影响的 Meta 分析不同，本研究对不同诊断标准、随访时间和联合用药进行了亚组分析，比较这 3 个因素对研究结果的影响。但本研究也存在一定的局限性：①尚缺乏统一的 PTDM 诊断标准，且部分研究未明确描述血糖升高的标准，影响了相关临床研究的同质性；②仅纳入了中文和英文研究，可能存在语种限制的局限性；③纳入研究的随机序列产生方法、分配隐藏方法、盲法多未提及，部分研究采用非盲法，可能存在偏倚风险；④研究仅比较了 TAC 和 CsA 对 PTDM 发病率的影响，而在临床应用时需同时考虑两个药物的治疗效果、其他不良反应及经济性。

综上所述，肾移植术后 6~60 个月时 TAC 诱发 PTDM 的风险较高，TAC 联用硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯会提高 PTDM 发病率。针对肾移植患者制定抗排斥方案前应充分评估患者高血糖的危险因素，对于糖尿病肾病或有其他糖尿病高危因素的患者，应充分考虑 TAC 和 CsA 对血糖的影响。在使用胰岛素控制血糖困难的情况下，PTDM 患者应慎重选择高剂量的 TAC 作为主要的抗排斥药物。在与西罗莫司联用的方案中，小剂量的 TAC 或 CsA 对血糖的影响可能相当，TAC 和 CsA 的转

换对肾移植患者血糖影响有限。PTDM 是器官移植后的重要并发症,选择合适的免疫抑制剂方案、定期监测血糖、早期使用胰岛素保护  $\beta$  细胞功能是有减少 PTDM 发生的关键,同时还需考虑 CNIs 对其他系统的影响,如神经毒性、呼吸道感染、肾毒性和排斥反应等因素。目前对于 PTDM 的发病机制、危险因素、预防和治疗等很多方面的认识尚不足,本次 Meta 分析结果,可以帮助临床更好地了解 TAC 和 CsA 对血糖的影响情况,为肾移植术后患者的免疫抑制方案制定和调整提供参考。

### 参考文献

- 中华医学会器官移植学分会. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2019.01.001.
- Valderhaug TG, Hjelmæsaeth 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.
- 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. DOI: 10.1038/nature05097.
- 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.
- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- Campos HH, Abbud Filho M, Brazilian Tacrolimus Study Group. One-year follow-up of a Brazilian randomized multicenter study comparing tacrolimus versus cyclosporine in kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2002, 34(5): 1656-1658. DOI: 10.1016/S0041-1345(02)02968-8.
- Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2003, 75(6): 844-851. DOI: 10.1097/01.TP.0000056635.59888.EF.
- Ciancio G, Burke GW, Gaynor JJ, et al. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year[J]. *Transplantation*, 2004, 77(2): 252-258. DOI: 10.1097/01.TP.0000101495.22734.07.
- Ciancio G, Gaynor JJ, Guerra G, et al. Randomized trial of 3 maintenance regimens (TAC/SRL vs. TAC/MMF vs. CSA/SRL) with low-dose corticosteroids in primary kidney transplantation: 18-year results[J]. *Clin Transplant*, 2020, 34(12): e14123. DOI: 10.1111/ctr.14123.
- Ekberg H, Bernasconi C, Nöldeke J, et al. Cyclosporine, tacrolimus and sirolimus retain their distinct toxicity profiles despite low doses in the Symphony study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(6): 2004-2010. DOI: 10.1093/ndt/gfp778.
- Gaber AO, Kahan BD, Van Buren C, et al. Comparison of sirolimus plus tacrolimus versus sirolimus plus cyclosporine in high-risk renal allograft recipients: results from an open-label, randomized trial[J]. *Transplantation*, 2008, 86(9): 1187-1195. DOI: 10.1097/TP.0b013e318187bab0.
- Gonwa T, Johnson C, Ahsan N, et al. Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at three years[J]. *Transplantation*, 2003, 75(12): 2048-2053. DOI: 10.1097/01.TP.0000069831.76067.22.
- Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(9): 1758-1768. DOI: 10.1681/ASN.2011010006.
- Hardinger KL, Bohl DL, Schnitzler MA, et al. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2005, 80(1): 41-46. DOI: 10.1097/01.tp.0000162980.68628.5a.
- Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral)

- with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation[J]. *Transplantation*, 2000, 69(5): 834–841. DOI: 10.1097/00007890-200003150-00028.
- 16 Jurewicz WA. Tacrolimus versus ciclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18 Suppl 1: i7–11. DOI: 10.1093/ndt/gfg1028.
- 17 Kim SJ, Lee KW, Lee DS, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporine in steroid withdrawal in living donor renal transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(7): 2098–2100. DOI: 10.1016/j.transproceed.2004.08.070.
- 18 Kim J, Park J, Hwang S, et al. Ten-year observational follow-up of a randomized trial comparing cyclosporine and tacrolimus therapy combined with steroid withdrawal in living-donor renal transplantation[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(9): e13372. DOI: 10.1111/ctr.13372.
- 19 Lee YJ, Kim B, Lee JE, et al. Randomized trial of cyclosporine and tacrolimus therapy with steroid withdrawal in living-donor renal transplantation: 5-year follow-up[J]. *Transpl Int*, 2010, 23(2): 147–154. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00955.x.
- 20 Liu LS, Li J, Chen XT, et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporin A in CYP3A5 expressing Chinese de novo kidney transplant recipients: a 2-year prospective study[J]. *Int J Clin Pract Suppl*, 2015(183): 43–52. DOI: 10.1111/ijcp.12666.
- 21 Margreiter R, European Tacrolimus vs Ciclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study[J]. *Lancet*, 2002, 359(9308): 741–746. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07875-3.
- 22 Neylan JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. FK506 Kidney Transplant Study Group[J]. *Transplantation*, 1998, 65(4): 515–523. DOI: 10.1097/00007890-199802270-00011.
- 23 Park JB, Kim SJ, Oh HY, et al. Steroid withdrawal in living donor renal transplant recipients using tacrolimus and cyclosporine: a randomized prospective study[J]. *Transpl Int*, 2006, 19(6): 478–484. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2006.00303.x.
- 24 Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group[J]. *Transplantation*, 1997, 63(7): 977–983. DOI: 10.1097/00007890-199704150-00013.
- 25 Silva HT Jr, Yang HC, Meier-Kriesche HU, et al. Long-term follow-up of a phase III clinical trial comparing tacrolimus extended-release/MMF, tacrolimus/MMF, and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2014, 97(6): 636–641. DOI: 10.1097/01.TP.0000437669.93963.8E.
- 26 Torres A, Hernández D, Moreso F, et al. Randomized controlled trial assessing the impact of tacrolimus versus cyclosporine on the incidence of posttransplant diabetes mellitus[J]. *Kidney Int Rep*, 2018, 3(6): 1304–1315. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.07.009.
- 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. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01749.x.
- 28 Wang XH, Tang XD, Xu D, et al. Tacrolimus vs CyA Neoral in combination with MMF and steroids after cadaveric renal transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2000, 32(7): 1702–1703. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)01408-1.
- 29 Dai C, Yan H, Shostak A, et al. Age-dependent human  $\beta$  cell proliferation induced by glucagon-like peptide 1 and calcineurin signaling[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(10): 3835–3844. DOI: 10.1172/JCI91761.
- 30 陈孝, 主编. 临床药物治疗学·器官移植 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 32–33.
- 31 Azarfar A, Ravanshad Y, Mehrad-Majd H, et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2018, 29(6): 1376–1385. DOI: 10.4103/1319-2442.248292.

收稿日期: 2022 年 11 月 14 日 修回时间: 2023 年 4 月 6 日  
本文编辑: 杨燕 洗静怡