钙调磷酸酶抑制剂诱导药物性高血糖的机制及临床研究进展Δ

鲁素娜[1,2*]，闵秋霞[2]，文　茜[1]，张　玲[1#]（1.昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室，昆明 650500；2.云南省第一人民医院药学部，昆明　650032）

中图分类号　R979.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）03-0407-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.03.23

摘　要　钙调磷酸酶抑制剂（CNI）属于强效免疫抑制剂，是器官移植和自身免疫性疾病治疗的核心药物，以环孢素A和他克莫司为代表。长期应用CNI可导致药物性高血糖，严重影响患者预后。其发病机制涉及多层面的病理改变：在胰岛β细胞层面，CNI可通过诱导钙超载、氧化应激和线粒体功能障碍，抑制胰岛素合成关键因子表达并促进细胞凋亡，直接造成β细胞损伤；在外周组织层面，CNI可干扰胰岛素受体底物磷酸化，抑制磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B通路，导致葡萄糖摄取减少和胰岛素抵抗；此外，CNI还可通过抑制胰高血糖素样肽1分泌及其受体信号转导，并通过激活核因子κB通路促进炎症反应，引起β细胞损伤。临床研究显示，CNI相关高血糖的发生率与药物种类、剂量及患者个体因素密切相关。针对高危患者，推荐调整CNI剂量，必要时换用低代谢毒性药物，并根据血糖水平选择合适的降糖方案。未来需深入阐明CNI代谢毒性的分子机制，优化个体化药物治疗策略，以改善患者长期预后。

关键词　药物性高血糖；钙调磷酸酶抑制剂；他克莫司；环孢素A；胰岛素抵抗；胰岛β细胞

Mechanism and clinical research progress of calcineurin inhibitor-induced hyperglycemia

LU Suna[1,2], MIN Qiuxia[2], WEN Xi[1], ZHANG Ling[1] (1. School of Pharmacy/Yunnan Provincial Key Lab of Natural Medicinal Pharmacology, Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China)

ABSTRACT　Calcineurin inhibitor (CNI) is potent immunosuppressive agents and serve as cornerstone therapies in the treatment of organ transplantation and autoimmune diseases, with cyclosporine A and tacrolimus being the representative drugs. Long-term use of CNI can lead to drug-induced hyperglycemia, severely affecting patients' prognosis. The pathogenesis involves multilevel pathological alterations: at the pancreatic β-cell level, CNI directly damage β-cell by inducing calcium overload, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction, suppressing the expression of key insulin synthesis factors and promoting apoptosis; in peripheral tissues, CNI interfere with insulin receptor substrate phosphorylation and inhibit the phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B signaling pathway, resulting in decreased glucose uptake and insulin resistance; additionally, CNI can also induce β-cell injury by suppressing the secretion and receptor signal transduction of glucagon-like peptide-1, as well as by activating the nuclear factor kappa B pathway to promote inflammatory responses. Clinical studies demonstrate that the incidence of CNI-associated hyperglycemia is closely related to drug type, dosage, and individual patient factors. For high-risk patients, dose adjustment of CNI, switching to agents with lower metabolic toxicity when necessary, and selection of appropriate glucose-lowering regimens based on glycemic levels are recommended. Future research should further elucidate the molecular mechanisms of CNI metabolic toxicity and optimize individualized pharmacotherapy strategies to improve long-term patient outcomes.

KEYWORDS　drug-induced hyperglycemia; calcineurin inhibitor; tacrolimus; cyclosporine A; insulin resistance; pancreatic β-cell

钙调磷酸酶抑制剂（calcineurin inhibitor，CNI）属于强效免疫抑制剂，广泛应用于器官移植术后抗排斥治疗和自身免疫性疾病管理。根据化学结构，CNI主要分为两类：一是大环内酯类药物，以他克莫司为代表；二是环状多肽类药物，以环孢素A为代表。尽管二者化学结构不同，但作用机制相似，均可通过与各自的细胞内结合蛋白形成复合物后特异性抑制钙调磷酸酶（calcineurin，CaN），阻断活化T细胞核因子（nuclear factor of activated T cell，NFAT）的去磷酸化过程，从而抑制T细胞的活化和增殖，发挥免疫抑制作用[1]。临床实践发现，长期使用CNI可能导致药物性高血糖的发生[2]。进一步观察发现，不同CNI类药物相关的糖代谢异常发生风险存在差异，其中他克莫司所致高血糖的发生率明显高于环孢素A[2]。药物性高血糖不但会增加患者代谢紊乱发生的风险，而且可能影响移植器官的长期存活率和患者生活质量。

Δ **基金项目**　云南省第一人民医院临床医学研究中心开放项目（No.2023YJZX-YX05）；昆明医科大学硕士研究生教育创新基金项目（No.2025S186）

* **第一作者**　硕士研究生。研究方向：药理与毒理学。E-mail：2807428319@qq.com

\# **通信作者**　副研究员，硕士生导师，硕士。研究方向：药理与毒理学。E-mail：154318763@qq.com

近年来，CNI诱导高血糖的分子机制逐渐被揭示，涉及胰岛β细胞功能障碍、胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）、胰岛素通路抑制、基因调控异常等多种途径。本文系统综述了CNI致药物性高血糖的研究进展，重点阐明其发病机制，总结临床应对策略与相关实践，以期为临床安全用药及个体化治疗方案的制定提供理论依据。

1 CNI诱导药物性高血糖的机制

1.1 对β细胞的直接毒性

1.1.1 导致细胞内钙超载，诱导β细胞凋亡

在正常生理状态下，由葡萄糖诱导的钙离子（Ca^{2+}）内流是触发胰岛素分泌的关键信号，然而病理状态下大量Ca^{2+}内流引起的钙超载则会诱导β细胞凋亡[3]。内质网（endoplasmic reticulum，ER）是细胞内重要的Ca^{2+}储存库。CNI可通过影响ER膜上的兰尼碱受体或肌醇1，4，5-三磷酸受体，导致储存的Ca^{2+}异常释放到胞质，引发胞质钙升高，从而破坏ER稳态[4]。线粒体是钙信号的重要接收者。当线粒体摄入过多Ca^{2+}，会严重抑制电子传递链复合物Ⅰ的活性，阻碍腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）的生成，导致β细胞因能量耗竭而死亡。与此同时，功能受损的线粒体会成为活性氧（reactive oxygen species，ROS）的主要来源，而大量ROS可进一步损伤线粒体DNA和膜结构，加剧β细胞损伤。病理状态下，钙超载和氧化应激还会共同诱导线粒体膜通透性转换孔持续开放，导致促凋亡细胞因子释放，进而不可逆地诱导β细胞凋亡[5]。此外，CNI还会干扰细胞内蛋白折叠，引发ER应激，而持续的应激会激活未折叠蛋白反应，最终触发凋亡信号而引起β细胞凋亡[4]。可见，CNI通过诱导ER应激和线粒体功能障碍，导致β细胞数量减少，对β细胞直接产生毒性，从而导致药物性高血糖的发生。

1.1.2 导致氧化应激，造成β细胞损伤与死亡

CNI除了通过引发高血糖间接导致氧化应激外，还能够直接对β细胞产生氧化损伤。其直接毒性机制是引起β细胞内ROS的过量生成，从而抑制胰十二指肠同源盒因子1、肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物A等关键转录因子的表达，同时上调硫氧还蛋白互作蛋白的表达，并促进钾离子（K^+）通道的开放[6]。这些变化共同导致胰岛素合成与分泌功能障碍，并诱导β细胞凋亡。

研究发现，CNI会打破β细胞内氧化还原平衡，造成ROS过度生成，并削弱以硫氧还蛋白系统为代表的抗氧化防御能力，形成显著的氧化应激状态。这种ROS的过量积累，将进一步诱发ER应激并损害线粒体功能，而功能失调的线粒体又会产生更多的ROS，二者相互作用形成恶性循环，持续加剧β细胞损伤[6]。此外，氧化应激还可能激活β细胞内线粒体依赖性凋亡、铁死亡等多种细胞死亡通路，导致胰岛素分泌功能不可逆丧失，进而诱发药物性高血糖[7]。

1.1.3 影响β细胞的存活与增殖

CNI可通过影响β细胞的存活和增殖，参与药物性高血糖的发生发展过程。CNI类药物中，环孢素A可与胞质内亲环蛋白A高亲和力结合，而他克莫司则可结合FK506结合蛋白12，二者形成的药物复合物可抑制CaN活性，进而影响β细胞的存活、增殖和功能维持[1]。Heit等[8]的研究表明，在β细胞特异性敲除CaN调节亚基*Cnb1*的小鼠中，会出现β细胞功能衰竭和高血糖。该研究提示CNI可能是通过直接对β细胞产生毒性作用，从而成为诱发药物性高血糖的直接原因。Soleimanpour等[9]也发现，他克莫司可抑制CaN活性，阻断NFAT核转位，下调胰岛素受体底物2（insulin receptor substrate 2，IRS2）表达水平，通过影响磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）通路诱导β细胞凋亡，导致β细胞数量减少、功能下降，最终引发移植后糖尿病。

1.2 对胰岛素信号转导以及合成、分泌的影响

1.2.1 导致胰岛素受体及受体底物的磷酸化异常

胰岛素通过与其受体结合，触发受体自磷酸化并激活受体，进而磷酸化IRS，激活下游PI3K/Akt通路，调控葡萄糖代谢与胰岛素分泌[10]。CNI可通过多重机制干扰IRS信号转导，这是其诱发药物性高血糖的关键病理基础。首先，胰岛素受体及其受体底物异常磷酸化会导致信号转导受阻、β细胞功能受损以及β细胞代偿性衰竭。胰岛素受体及受体底物磷酸化水平的降低可能干扰PI3K/Akt通路，造成外周组织糖摄取减少，引发IR。其次，IRS2对维持β细胞数量稳定必不可少，该信号通路失衡会导致β细胞增殖减少、凋亡增加，进一步削弱其胰岛素合成和分泌能力[11]。再次，CNI还可直接干扰IRS的磷酸化与蛋白稳定性。王向党等[12]发现，他克莫司可干扰PI3K/Akt通路，通过降低Akt蛋白磷酸化水平，引起大鼠血糖升高。IRS的活性不仅受酪氨酸位点的磷酸化调控，还受丝氨酸/苏氨酸位点的磷酸化调控。CNI可通过激活c-Jun氨基端激酶、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白等，促进IRS的抑制性丝氨酸磷酸化，使其成为胰岛素受体的弱底物，导致信号转导受阻，进而诱发外周IR[13]。Ling等[13]发现，他克莫司可通过下调小鼠肝组织中IRS2转录因子的表达水平，干扰胰岛素通路，引发肝细胞IR。综上，CNI通过在β细胞和外周组织中双重阻断IRS-PI3K/Akt通路，一方面导致胰岛素分泌不足，另一方面引发IR，两者共同作用导致药物性高血糖的发生。

1.2.2 影响外周组织的胰岛素利用

一方面，CNI可通过干扰外周组织的胰岛素通路，抑制骨骼肌和脂肪细胞中IRS1的酪氨酸磷酸化及下游PI3K/Akt通路的激活，减少葡萄糖转运蛋白4的膜转位与表达，从而减少组织对糖的摄取和利用[14]；另一方面，CNI可激活脂肪组织中的脂解作用，释放游离脂肪酸，

并使其大量沉积于肌肉和肝组织，从而引发糖代谢紊乱[15]。此外，CNI还可通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体γ（peroxisome-proliferator-activated receptor γ，PPARγ），减少脂肪细胞的糖摄取和脂联素分泌，加剧外周IR，进而诱导药物性高血糖的发生[16]。

1.2.3　对PI3K/Akt通路的抑制作用

PI3K/Akt通路作为胰岛素信号转导的核心途径，其活化对维持细胞抗凋亡、调控转录、代谢与增殖等功能至关重要；该通路受到抑制将导致胰岛素合成与分泌减少，并引发外周代谢紊乱，从而促进高血糖的形成[17]。CNI诱导的ER应激可显著激活肌醇依赖酶1α信号。研究发现，激活状态的肌醇依赖酶1α不仅能促进β细胞凋亡，还可通过抑制鞘氨醇-1-磷酸裂解酶活性，干扰鞘脂代谢，加剧外周IR[18]；上述效应还可通过抑制胰岛素通路、降低Akt活性形成恶性循环，共同推动糖代谢紊乱的发生发展[18]。此外，CNI引发的ROS可激活负向调节因子，使Akt去磷酸化而失活，减少胰岛素分泌并诱导β细胞凋亡[17]。在正常生理状态下，胰岛素与受体结合后可通过PI3K/Akt通路维持糖脂代谢稳态；而在病理状态下，该通路障碍可能直接引发糖脂代谢紊乱，诱导IR发生，进而加剧药物性高血糖状态[19]。总之，PI3K/Akt通路在胰岛素信号传递与代谢调节中处于核心地位，CNI对其活性的抑制可通过多重机制促使糖代谢异常，进而参与药物性高血糖的病理过程。

1.3　对胰高血糖素样肽1的影响

1.3.1　抑制胰高血糖素样肽1的合成与分泌

胰高血糖素样肽1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）主要由肠道L细胞合成并分泌，是具有葡萄糖依赖性降糖作用的肠促胰素。GLP-1具有多种生理功效，包括上调餐后胰岛素水平、减少餐后胰高血糖素分泌和促胰岛细胞增殖等[20]。据研究报道，他克莫司可减少GLP-1的合成与分泌，引发药物性高血糖[21]。该研究给予C57BL/6小鼠他克莫司灌胃（每天10 mg/kg，连续8周），并与对照组（灌胃无菌水）进行比较，结果显示，他克莫司组小鼠血清中GLP-1水平显著低于对照组[21]。此外，他克莫司能抑制β细胞在高糖刺激下的胰岛素分泌，下调胰岛素合成和分泌相关蛋白的表达[22]，而这些蛋白是GLP-1通路下游的执行者，其表达的减少意味着β细胞对GLP-1的反应能力下降。这两方面作用共同削弱了β细胞在高糖环境下正常分泌胰岛素的能力，从而加剧血糖调节障碍，诱发药物性高血糖。

1.3.2　干扰GLP-1受体通路

GLP-1受体是典型的G蛋白偶联受体，通过募集和激活G蛋白来调节胰岛素分泌[20]。CNI主要通过其核心的免疫抑制机制，即抑制CaN活性、干扰β细胞功能，进而损害GLP-1受体信号通路的下游效应；CNI还可通过干扰胰岛素基因转录及β细胞存活，削弱β细胞对GLP-1受体的反应能力，减少胰岛素分泌，进而诱发药物性高血糖[23]。

1.4　损伤线粒体功能

线粒体是β细胞能量代谢的核心。CNI可能通过影响线粒体呼吸链功能，导致ATP合成减少、还原型辅酶Ⅰ/氧化型辅酶Ⅰ比值升高，进而破坏葡萄糖代谢平衡[24]。线粒体质量控制（mitochondrial quality control，MQC）机制受损会导致异常线粒体累积，加剧氧化应激和β细胞功能衰竭，这既是2型糖尿病的核心发病机制，也是CNI导致药物性高血糖的关键环节；此外，MQC机制受损还会导致氧化磷酸化效率降低、ATP合成减少，这将直接削弱葡萄糖刺激的胰岛素分泌能力，从而诱发药物性高血糖[25]。

1.5　导致炎症反应与免疫调节失衡

1.5.1　导致炎症因子释放增多

CNI可间接诱导B淋巴细胞中核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）抑制蛋白（IκB）降解，释放活化的NF-κB与核内靶基因相结合，进而诱导白细胞介素2（interleukin-2，IL-2）、肿瘤坏死因子β和γ干扰素等促炎性细胞因子的表达[26]。CNI可通过激活NF-κB通路促进炎症因子释放，诱导全身性的慢性低度炎症并干扰胰岛素信号转导，加剧肝脏、肌肉、脂肪组织的IR，进一步推动药物性高血糖的发生[27]。上述炎症效应与CNI直接造成的β细胞损伤产生协同作用，共同诱发药物性高血糖。

1.5.2　导致免疫调节失衡

CNI可通过干扰免疫细胞亚群平衡，引发慢性低度炎症，从而影响糖代谢。CNI广泛用于移植受者，其作用的一个关键机制是阻断细胞核内NFAT信号转导，影响辅助性T细胞的发育和分化[28]。辅助性T细胞是免疫检查点抑制剂诱发1型糖尿病过程中的关键效应细胞类型。活化的辅助性T细胞浸润胰岛后，其所分泌的炎症因子可直接攻击并破坏β细胞，导致胰岛素绝对缺乏和高血糖的发生[29]。De Bruyne等[30]通过体外模型研究发现，CNI不仅可通过抑制IL-2生成来阻止T细胞活化，还可影响B细胞功能，特别是抑制滤泡辅助性T细胞的发育进程。滤泡辅助性T细胞是辅助性T细胞中对B细胞成熟和抗体产生至关重要的一个功能亚群。该研究表明，随着环孢素、他克莫司、西罗莫司以及甲泼尼龙等免疫抑制剂剂量的增加，初始$CD4^+$ T细胞向滤泡辅助性T细胞的分化显著减少。这一发现揭示了CNI可通过抑制T细胞功能及直接干扰B细胞介导的体液免疫来削弱适应性免疫应答。T细胞的这种功能失衡，特别是调节性T细胞与效应T细胞稳态的破坏，被认为是1型糖尿病等自身免疫性疾病的关键发病机制[31]。CNI所导致的辅助性T细胞发育受阻，可能加剧免疫调节网络的整体紊乱，削弱对效应T细胞的抑制，加剧胰岛局部免疫反应和胰岛损伤，最终导致药物性高血糖的发生。

2 CNI诱导药物性高血糖的临床研究进展

2.1 不同人群的发病特点与危险因素

2.1.1 器官移植者

CNI是器官移植术后抗免疫排斥的核心治疗药物，然而大剂量使用该类药物可能增加药物性高血糖的发生风险。据报道，移植后糖尿病（post-transplant diabetes mellitus，PTDM）的累积发生率为20%～40%，其发生风险与CNI类药物的使用（种类、剂量、疗程等）密切相关[32]。另外，年龄、肥胖、糖尿病家族史、术前糖耐量异常等均是PTDM发生的危险因素[33]。

Kuo等[34]对15 463名肝移植受者的多因素回归分析发现，年龄≥50岁是移植后新发糖尿病的独立危险因素。随着年龄增长，身体会出现生理性IR、肌肉量减少以及脂肪比例增加，β细胞功能也可能衰退，从而使发生PTDM的风险增加。CNI可直接损害β细胞功能并加重IR。衰老本身引起的功能减退与CNI的毒性作用叠加，使老年患者罹患药物性高血糖的风险显著增加。

Saliba等[35]发现，患者历史最高体重指数超过30 kg/m^{2}是移植后新发糖尿病的独立危险因素。这是因为过多的脂肪组织会释放游离脂肪酸和促炎细胞因子，干扰胰岛素信号转导，诱发IR。CNI可加重脂质代谢紊乱，同时其导致的IR与肥胖导致的IR协同作用，使得血糖控制更难，从而更易发生药物性高血糖。

糖尿病家族史提示其具有多基因遗传基础，*KCNJ11*、*PPARG*、*KCNQ1*等都是2型糖尿病发生的易感基因[36]。在实体器官移植领域，糖尿病家族史已被多项研究证实是PTDM的一个独立且重要的危险因素[33]。按照糖尿病经典的“二次打击学说”，对因使用CNI造成的药物性高血糖而言，遗传背景构成了第一次打击，而CNI对β细胞的直接毒性作用构成了第二次打击[36]。

还有研究发现，糖尿病前期是各年龄段人群糖尿病发生的独立危险因素[33]。术前已存在的糖耐量异常，在手术应激下极易发展为显著的高血糖，从而增加感染、心血管事件等术后并发症的发生风险[36]。糖尿病前期提示机体血糖调节已濒临失代偿，CNI的β细胞毒性作用和加重IR的效应，可直接促使其迅速进展为PTDM。

2.1.2 自身免疫性疾病者

CNI也用于治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病，但其高血糖风险研究较少。自身免疫性疾病患者长期使用CNI可能通过损伤β细胞引发高血糖，但发生率低于器官移植人群[37]。CNI合并糖皮质激素治疗时，会使高血糖的发生风险显著增加[37]。此外，自身免疫性疾病患者常伴有慢性炎症状态，该状态可直接导致IR，进而可能导致药物性高血糖。

2.2 临床干预措施与治疗策略

2.2.1 药物剂量调整与替代治疗

他克莫司可显著降低人胰腺β细胞内分泌颗粒的数量，该效应与其血药浓度相关，且在减少剂量后可以逆转[38]。有研究团队发现CNI类药物（尤其是他克莫司）主要在代谢应激状态下诱导β细胞功能障碍，这种功能障碍在他克莫司停用或转换为环孢素A后具有可逆性[38]。此外，有研究证实，相较于环孢素A，他克莫司更易导致糖代谢异常[39]。因此，有学者建议对于因使用他克莫司致药物性高血糖的患者，可考虑将他克莫司转换为环孢素A，此举既有利于糖代谢异常的控制，又可防止急、慢性排斥反应的发生[39]。

2.2.2 降糖药物的选择

胰岛素对于器官移植后早期、因使用CNI而导致血糖显著升高或伴有口服降糖药禁忌的患者是最有效的选择，其具有降糖效果确切、与CNI类药物相互作用少的优势，且强化胰岛素治疗可显著减少器官移植排斥反应等[40]。临床使用胰岛素的过程中，应密切监测患者血糖，谨防低血糖的发生。

二甲双胍不经肝脏代谢，以原型通过肾脏排泄，理论上不影响他克莫司、环孢素A的血浆浓度，因此可以作为CNI相关药物性高血糖的优选降糖药物[40]。二甲双胍可用于PTDM的治疗，适用于肾、心脏以及肝移植受者。但值得注意的是，二甲双胍禁用于肾功能不全、肝功能不全的器官移植受者。

二肽激肽酶Ⅳ抑制剂除可控制药物性高血糖外，对合并肾病、肝病和心血管疾病的患者也均有获益。研究显示，二肽激肽酶Ⅳ抑制剂可改善人类β细胞功能、增加胰岛素分泌[41]。肾移植受者应用二肽激肽酶Ⅳ抑制剂类药物西格列汀，采用单药或联合用药方案治疗PTDM，疗效肯定且不良反应少，同时对他克莫司血药浓度无明显影响，对肾功能也无显著损害[42]。

GLP-1受体激动剂可有效降低餐后血糖水平、保护β细胞功能，同时能带来明确的心血管获益，且不干扰CNI的免疫抑制浓度，总体安全性和耐受性良好[43]。该类药物在肾、肝、心脏以及肺移植受者中的应用均有临床证据，尤其以肾移植受者居多。

噻唑烷二酮类药物可通过激活细胞内PPARγ核受体发挥降糖作用，改善IR，可考虑将其用于药物性高血糖的治疗。研究显示，该类药物单药或联合其他降糖药物使用均能明显降低血糖水平，与胰岛素联用可减少胰岛素剂量，且对CNI血药浓度无明显影响[44]。但该类药物可能引起水钠潴留，并增加心力衰竭和骨折风险。因此，在使用时需严格评估患者心肾功能，并注意关注患者的骨骼健康状况。

钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂（sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor，SGLT2i）是一类新型口服降糖药物，在降低血糖的同时可改善患者心血管事件，降低心衰发生风险[40]。有学者提出，SGLT2i对CNI所致糖尿病及移植后高发代谢紊乱相关心血管疾病具有潜在治疗价值[45]。

α-糖苷酶抑制剂能通过抑制小肠上的α-葡萄糖苷酶活性，抑制食物中多糖的分解，减缓糖吸收，从而降低餐后血糖水平。关于α-糖苷酶抑制剂类药物，目前仅有

国内文献报道了阿卡波糖用于治疗肝移植受者PTDM有效性和安全性的研究[40]，但该药应用于PTDM患者的疗效及安全性尚未形成确凿证据。此外，目前也尚无证据表明阿卡波糖与CNI之间存在需要关注的药物相互作用。

胰岛素促泌剂（包括磺脲类和格列奈类）与他克莫司存在药物相互作用，目前关于其在PTDM治疗中的研究很少[40]。此外，虽然磺脲类药物可通过关闭β细胞中ATP依赖性K^+通道来刺激胰岛素释放，但因其可能导致低血糖、体重增加、β细胞死亡和进行性疗效丧失，故一般不被推荐为降糖首选药物[40]。

综上，CNI相关高血糖的治疗应予以密切关注，早干预早治疗；同时推荐对CNI类药物开展治疗药物浓度监测，根据监测结果及时进行剂量调整。当患者出现血糖异常时，可通过减少CNI剂量或更换其他类型免疫抑制药物来控制原发疾病，必要时选择合适的降糖药物进行干预。

3 结语与展望

CNI是器官移植和自身免疫性疾病治疗的“基石”药物，显著改善了移植受者的预后，但其诱发的药物性高血糖已成为影响患者长期安全性与生活质量的重大临床难题。现有研究表明，CNI致高血糖发生的机制极为复杂，构成了一个“多通路协同作用”网络，包括β细胞直接毒性、外周IR、慢性炎症及能量代谢失衡等在内的多个环节，共同导致了胰岛素分泌缺陷与利用障碍。CNI相关高血糖的临床意义重大，会增加心血管疾病、感染等风险，并可能影响移植器官的长期存活。因此，制定以预防、监测与精准干预为核心的临床策略至关重要。临床应对高风险患者优化CNI用药方案，依据药物相互作用及患者个体情况分层选药，优先选用对CNI血药浓度无影响且具有器官保护潜能的降糖药物，并谨慎评估用药风险，以实现最优疗效。当前对CNI代谢毒性的认识已从单一机制升级为多通路网络调控，但通路间的交互机制、转化医学证据以及可用于精准评估的生物标志物体系仍有待完善。未来需结合基础研究与临床转化，开发靶向性强、代谢影响小的新型免疫抑制剂，依托精准医疗策略优化现有用药方案，并通过多学科协作系统解析CNI代谢毒性机制，推动个体化治疗实施，在保证免疫抑制疗效的同时，提升患者的代谢安全性与长期生存质量。

（致谢：感谢本次科研及论文写作过程中导师及实验室同学的指导和大力支持）

参考文献

[1] LIU J, FARMER J D Jr, LANE W S, et al. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes[J]. Cell, 1991, 66(4): 807-815.

[2] HEURTEBIZE M A, FAILLIE J L. Drug-induced hyperglycemia and diabetes[J]. Therapie, 2024, 79(2): 221-238.

[3] MIRANDA J G, SCHLEICHER W E, WELLS K L, et al. Dynamic changes in β-cell [Ca^{2+}] regulate NFAT activation, gene transcription, and islet gap junction communication[J]. Mol Metab, 2022, 57: 101430.

[4] DOBSON J R, JACOBSON D A. Disrupted endoplasmic reticulum Ca^{2+} handling: a harbinger of β-cell failure[J]. Biology, 2024, 13(6): 379.

[5] MOHSIN A A, THOMPSON J, HU Y, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced complex Ⅰ defect: central role of calcium overload[J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 683: 108299.

[6] ROBERTSON R P, HARMON J, TRAN P O T, et al. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2004, 53(Suppl. 1): S119-S124.

[7] DINIĆ S, ARAMBAŠIĆ JOVANOVIĆ J, USKOKOVIĆ A, et al. Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 1006376.

[8] HEIT J J, APELQVIST A A, GU X Y, et al. Calcineurin/NFAT signalling regulates pancreatic beta-cell growth and function[J]. Nature, 2006, 443(7109): 345-349.

[9] SOLEIMANPOUR S A, CRUTCHLOW M F, FERRARI A M, et al. Calcineurin signaling regulates human islet beta-cell survival[J]. J Biol Chem, 2010, 285(51): 40050-40059.

[10] ZHOU Y J, XU N, ZHANG X C, et al. Chrysin improves glucose and lipid metabolism disorders by regulating the AMPK/PI3K/AKT signaling pathway in insulin-resistant $HepG_2$ cells and HFD/STZ-induced C57BL/6J mice[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(20): 5618-5627.

[11] SATOH S, YANAGITA T, MARUTA T, et al. Proteasomal degradation of IRS-2, but not IRS-1 by calcineurin inhibition: attenuation of insulin-like growth factor-Ⅰ-induced GSK-3beta and ERK pathways in adrenal chromaffin cells[J]. Neuropharmacology, 2008, 55(1): 71-79.

[12] 王向党，杨柳，王宏宇，等. 他克莫司对大鼠胰岛素信号传导分子表达的影响[J]. 中华内分泌外科杂志，2017，11(3)：198-201，206.

[13] LING Q, HUANG H T, HAN Y Q, et al. The tacrolimus-induced glucose homeostasis imbalance in terms of the liver: from bench to bedside[J]. Am J Transplant, 2020, 20(3): 701-713.

[14] NORRIS D, YANG P Y, SHIN S Y, et al. Signaling heterogeneity is defined by pathway architecture and intercellular variability in protein expression[J]. iScience, 2021, 24(2): 102118.

[15] 周雪利，李华，陈青宇，等. 慢性间歇低氧和复氧对大鼠胰岛素抵抗及骨骼肌miR-27a-3p/PPARγ/IRS1/PI3K/AKT表达的影响[J]. 南方医科大学学报，2024，44(9)：1729-1737.

[16] ZHANG L, HE Y Q, WU C Z, et al. Altered expression of glucose metabolism associated genes in a tacrolimus-induced post-transplantation diabetes mellitus in rat model

[J]. Int J Mol Med,2019,44(4):1495-1504.
[17] TONG L, LI W L, ZHANG Y, et al. Tacrolimus inhibits insulin release and promotes apoptosis of Min6 cells through the inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Mol Med Rep,2021,24(3):658.
[18] RUSTAMOV J, RUSTAMOV N, MA Y Q, et al. Inhibition of IRE1α by KIRA8 restores spingosine-1-phosphate lyase activity and improves insulin sensitivity in muscle cells[J]. Life Sci,2026,384:124091.
[19] 韩思荣,杨景锋,屈杰,等. 中医药基于PI3K/AKT通路改善2型糖尿病肝脏胰岛素抵抗的研究进展[J]. 陕西中医药大学学报,2023,46(1):32-35.
[20] MARZOOK A, TOMAS A, JONES B. The interplay of glucagon-like peptide-1 receptor trafficking and signalling in pancreatic beta cells[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 678055.
[21] 张子健,焦文姣,徐岳,等. 短链脂肪酸对他克莫司相关高血糖的影响及相关机制研究[J]. 中华泌尿外科杂志,2021,42(11):856-861.
[22] 高雅莉. GLP-1类似物对他克莫司导致的胰岛beta细胞损伤保护机制的初步探索[D]. 天津:天津医科大学,2020.
[23] 黄小芳,丁香,张应辉. FK506对NIT-1细胞增殖和胰岛素分泌的影响[J]. 基础医学与临床,2013,33(9):1191-1194.
[24] NISHIDA S, ISHIMA T, IWAMI D, et al. Whole blood metabolomic profiling of mice with tacrolimus-induced chronic nephrotoxicity: NAD^+ depletion with salvage pathway impairment[J]. Antioxidants,2025,14(1):62.
[25] LANG A L, NISSANKA N, LOUZADA R A, et al. A defect in mitochondrial complex Ⅲ but not in complexes Ⅰ or Ⅳ causes early β-cell dysfunction and hyperglycemia in mice[J]. Diabetes,2023,72(9):1262-1276.
[26] 刘蕴星,束庆,姚瑶,等. 环孢素代谢相关酶基因多态性对其药动学及药效学的影响[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(10):1007-1012,1031.
[27] 邹诗施,李宁,耿庆. 他克莫司相关移植术后糖尿病发生机制的研究进展[J]. 中华器官移植杂志,2022,43(7):434-438.
[28] SETH A, YOKOKURA Y, CHOI J Y, et al. AP-1-independent NFAT signaling maintains follicular T cell function in infection and autoimmunity[J]. J Exp Med,2023,220(5):e20211110.
[29] HUANG N, ORTEGA J, KIMBRELL K, et al. Polyfunctional IL-21$^+$ IFNG$^+$ T follicular helper cells contribute to checkpoint inhibitor diabetes mellitus and can be targeted by JAK inhibitor therapy[J]. bioRxiv,2024,11:625710.
[30] DE BRUYNE R, BOGAERT D, DE RUYCK N, et al. Calcineurin inhibitors dampen humoral immunity by acting directly on naive B cells[J]. Clin Exp Immunol, 2015,180(3):542-550.
[31] ZHONG T, LI X Y, LEI K, et al. TGF-β-mediated crosstalk between TIGIT$^+$ Tregs and CD226$^+$CD8$^+$ T cells in the progression and remission of type 1 diabetes[J]. Nat Commun,2024,15(1):8894.
[32] JENSSEN T, HARTMANN A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants[J]. Nat Rev Endocrinol,2019,15(3):172-188.
[33] 中国康复医学会器官移植康复专业委员会,毕艳,鹿斌. 成人实体器官移植后糖尿病管理专家共识[J]. 中华器官移植杂志,2023,44(7):396-412.
[34] KUO H T, SANTOS SAMPAIO M, YE X Y, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing Database[J]. Transplantation,2010,89(9):1134-1140.
[35] SALIBA F, LAKEHAL M, PAGEAUX G P, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus following liver transplantation and impact of hepatitis C infection: an observational multicenter study[J]. Liver Transpl, 2007, 13(1):136-144.
[36] 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.
[37] 汝林城. 系统性红斑狼疮合并糖尿病患者的临床分析[D]. 昆明:昆明医科大学,2023.
[38] 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.
[39] 王晓勃,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,2021,25(14):2236-2240.
[40] 申晶,肖建中,李宁,等. 实体器官移植后糖尿病患者降糖药物应用专家共识:2024版[J]. 器官移植,2024,15(3):333-351.
[41] SAINI K, SHARMA S, KHAN Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM: hype or hope? An analysis based on the current literature[J]. Front Mol Biosci,2023,10:1130625.
[42] BOERNER B P, MILES C D, SHIVASWAMY V. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation[J]. Int J Endocrinol,2014,2014:617638.
[43] D'ELIA J A, WEINRAUCH L A. Hyperglycemia and hyperlipidemia with kidney or liver transplantation: a review[J]. Biology,2023,12(9):1185.
[44] ARASHNIA R, ROOHI-GILANI K, KARIMI-SARI H, et al. Effect of pioglitazone therapy on high sensitive C-reactive protein and lipid profile in diabetic patients with renal transplantation: a randomize clinical trial[J]. J Nephropathol,2015,4(2):48-53.
[45] CIGROVSKI BERKOVIC M, VIROVIC-JUKIC L, BILIC-CURCIC I, et al. Post-transplant diabetes mellitus and preexisting liver disease: a bidirectional relationship affecting treatment and management[J]. World J Gastroenterol,2020,26(21):2740-2757.

(收稿日期:2025-08-25　修回日期:2026-01-23)
(编辑:胡晓霖)