

中国肝移植受者代谢病管理专家共识
(2019 版)



中国医师协会器官移植医师分会 中华医学会器官移植学分会肝移植学组

【摘要】 为了进一步规范中国肝移植受者代谢病管理,在《中国肝移植受者代谢病管理专家共识(2015 版)》基础上,参考近年来国内外相关行业协会发布的诊疗规范和共识,结合我国肝移植临床诊治实践经验,更新为《中国肝移植受者代谢病管理专家共识(2019 版)》。此版共识除了介绍糖尿病、高血压病和血脂异常相关内容,还新增高尿酸血症和肥胖症相关内容,旨在更全面地指导肝移植受者代谢病的规范化管理。

【关键词】 肝移植; 代谢病; 糖尿病; 高血压病; 血脂异常; 高尿酸血症; 肥胖症; 免疫抑制剂; 共识

1 前言

成熟的手术技术、规范的术后管理,使中国肝移植受者术后生存率逐步提高。2018 年中国肝移植医疗质量报告^[1]显示,肝移植术后 1 周内死亡率由 2015 年的 3.7% 降至 2018 年的 2.2%,而良性终末期肝病肝移植受者 3 年累积生存率为 78.5%,符合杭州标准的肝癌肝移植受者 3 年累积生存率为 75.8%,我国肝移植术后生存率已达到国际领先水平^[2]。但代谢病、慢性肾病和心血管疾病等肝移植术后慢性疾病发病率却呈逐年升高趋势。代谢病是肝移植术后常见合并症,包括糖尿病、高血压病、血脂异常、高尿酸血症以及肥胖症等,代谢病常具有同时存在且相互影响的特点,而具备糖尿病、高血压病、血脂异常和肥胖症这 4 项中的 3 项及以上者可诊断为代谢综合征。肝移植术后糖尿病发生率为 30%~40%^[3],高血压病发生率超过 50%^[4],血脂异常为 40%~66%^[5],高尿酸血症为 14%~53%^[6-9],肥胖症为 18%~30%^[10-11],而且随术后时间的延长呈递增趋势^[12]。代谢病是肝移植术后发生慢性肾病、心血管疾病、感染和非酒精性脂肪肝的重要危险因素,在很大程度上影响受者的生存质量和长期存活^[13-14],而大多数代谢病可通过早期干预进行

预防和治疗。本共识旨在为中国肝移植受者术后代谢病的防治提供建议,以期改善受者的长期生存。

2 肝移植受者代谢病防治建议

有效的免疫抑制治疗是肝移植后移植物长期存活的最重要保障^[14],但免疫抑制剂与代谢病存在密切联系,长期使用免疫抑制剂会加重或促进肝移植术后代谢病的发生和发展。不同免疫抑制剂对代谢病具有不同影响,详见表 1。

表 1 免疫抑制剂对肝移植术后代谢病的不良影响

疾病种类	糖皮质激素	他克莫司	环孢素	mTORi	霉酚酸	抗体类药物 (ATG/巴利昔单抗)
糖尿病	+++	++	+	+	-	-
高血压病	++	++	++	-	-	-
血脂异常	++	+	++	+++	-	-
肥胖症	+	+	+	-	-	-
高尿酸血症	-	++	++	-	-	-

注: mTORi. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂; ATG. 抗胸腺细胞球蛋白

研究发现,肝移植受者使用巴利昔单抗进行免疫诱导,并使用含霉酚酸(mycophenolic acid, MPA)的无糖皮质激素或早期撤除方案,以及 MPA 合并减量钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)的免疫抑制方案,均能在保证免疫抑制疗效的基础上,减少免疫抑制剂所致代谢病的发生和不良影响^[15-23]。因此,肝移植术后代谢病的管理,应在改善饮食结构和生活方式的基础上,根据受者个体差

DOI: 10.3877/cma.j. issn. 1674-3903. 2019. 03. 006
基金项目: 国家自然科学基金(81570589); 国家杰出青年科学基金(81625003)
通信作者: 徐晓(浙江大学医学院附属第一医院肝胆胰外科,浙江大学器官移植研究所, Email: zjxu@zju.edu.cn)

异选择合适的免疫抑制剂,必要时使用药物治疗。免疫抑制方案调整需肝移植随访医师参与其中。

建议一: 肝移植术后代谢病的防治应以改变饮食习惯和生活方式为基础,重视免疫抑制剂的不良影响,提倡个体化用药,巴利昔单抗联合含有霉酚酸(MPA)类药物的无糖皮质激素或钙调磷酸酶抑制剂(CNI)最小化方案是可行的。

2.1 糖尿病的防治

肝移植术后糖尿病(post-transplant diabetes mellitus, PTDM)包括既往存在的糖尿病和移植后新发糖尿病^[15]。因部分移植受者术前未进行规范的糖尿病诊断,故近年来以 PTDM 统一表示移植后糖尿病,参照 2019 年美国糖尿病协会制订的糖尿病和糖尿病前期诊断标准^[24-25]。PTDM 发生率为 30%~40%^[3,26]。大多数 PTDM 以胰岛素抵抗为特点,症状发展缓慢,具有 2 型糖尿病的特点,但也可出现酮症酸中毒等 1 型糖尿病特征性的严重并发症^[27]。PTDM 的发生增加肝移植术后排斥反应、感染、心血管事件和死亡风险^[28-29]。2017 年欧洲 COMMIT (consensus on managing modifiable risk in transplantation) 共识推荐肝移植术后血糖控制目标:空腹血糖 < 6.7 mmol/L (120 mg/dL),餐后血糖 8.88 mmol/L (160 mg/dL) 或糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c) < 7%^[23]。PTDM 主要发病机制包括胰岛素敏感性降低和 β 细胞功能减退。多种因素与 PTDM 发病相关,如 HCV 感染、糖尿病家族史、体质指数过高和免疫抑制剂等;免疫抑制剂中糖皮质激素、他克莫司是最重要的致病因素,而环孢素和包括西罗莫司及依维莫司在内的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂(mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi)对血糖的影响则相对不明显^[3,30]。有研究指出,肝移植术后 3 个月他克莫司血药浓度 > 8 ng/mL 是 PTDM 的独立危险因素^[31]。另一方面,糖尿病的分子遗传学研究越来越广泛,部分研究成果被应用于糖尿病的早期基因诊断、临床治疗和初级预防策略中。基因诊断为研究其发病机制提供了重要线索,供、受者糖尿病相关的基因多态性也被证实与 PTDM 相关。浙江大学医学院附属第一医院和上海交通大学医学院的研究分别指出,供、受者基因多态性 ADIPOQ rs1501299^[32] 和 SUMO4 rs237025^[33] 与 PTDM 相关。

饮食疗法及改变生活方式是治疗 PTDM 的基础,包括锻炼和减重(若受者肥胖),同时调整免疫抑制方案。有研究结果显示,泼尼松剂量每增加

0.01 mg/kg, PTDM 的发生风险上升 5%^[34]。与传统含糖皮质激素免疫抑制方案相比,无糖皮质激素或早期撤除方案可显著降低 PTDM 发生率,而巴利昔单抗和以吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)为代表的 MPA 类药物的使用则使无糖皮质激素或早期撤除方案安全可行^[35-36]。另有研究结果显示,合并 PTDM 的受者,将他克莫司转换为环孢素后,空腹血糖和 HbA1c 水平明显下降^[37-38]。血糖控制不佳(餐后血糖峰值 > 11 mmol/L 和 HbA1c > 9%)的肝移植受者,建议将他克莫司转换为环孢素,或调整为 MMF 联合低剂量他克莫司^[23,27]。

肝移植术后早期,当移植肝功能尚未完全恢复时,若合并明显的高血糖症状或 HbA1c 明显升高,应予胰岛素治疗^[39]。根据现有的证据,胰岛素作为预防性治疗策略时,术后第 1 周控制平均血糖 < 10 mmol/L 且 HbA1c < 8% 是必要和安全的^[40]。同时大剂量使用糖皮质激素时,胰岛素治疗是最佳选择。随着肝移植术后时间的延长,胰岛素用量降至 24 U/d 以下且移植肝功能正常时,可给予口服降糖药物^[15]。对于通过改变饮食习惯、加强运动以及调整免疫抑制方案等方法均未能有效控制血糖的 PTDM 受者,也需给予口服降糖药物。可根据肾功能选择口服降糖药物:二甲双胍或磺酰脲可用于肾功能正常的肝移植受者,一般认为肾小球滤过率 > 60 mL/min 时,可安全使用双胍类药物;在肾功能受损的情况下,首选磺酰脲类药物(如格列吡嗪和格列美脲)^[41]。

建议二: 肝移植术后血糖控制目标:空腹血糖 < 6.7 mmol/L (120 mg/dL),餐后血糖 < 8.88 mmol/L (160 mg/dL) 或糖化血红蛋白(HbA1c) < 7%。

建议三: 糖皮质激素最小化及 MPA 联合 CNI 减量的方案有助于减少肝移植术后糖尿病(PTDM)的发生。血糖控制不佳(餐后血糖峰值 > 11 mmol/L 和 HbA1c > 9%)的肝移植受者,建议将他克莫司转换为环孢素。

建议四: 术前进行供、受者糖尿病相关基因多态性检测以评估 PTDM 发生风险。

建议五: 肝移植术后静脉使用糖皮质激素以及移植肝功能未完全恢复时,建议胰岛素治疗。胰岛素用量降至 24 U/d 以下,移植肝功能正常时可给予口服降糖药物。肾功能正常时可以选用二甲双胍或磺酰脲类药物,肾功能受损时首选磺酰脲类药物(如格列吡嗪和格列美脲)。

2.2 高血压病的防治

肝移植术后超过 50% 的受者发生高血压病,并随着生存时间的延长,发生率逐年上升^[4]。约有 47% 的肝移植受者高血压病发生在移植后的 1 ~ 3 个月内^[42]。高血压病的发生是肝移植后并发肾功能不全和心血管疾病的主要危险因素^[43-44]。2017 年,欧洲 COMMIT 共识推荐肝移植术后血压控制目标值为 130/80 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa, 下同)^[23],肾功能受损的受者高血压控制目标为 125/75 mmHg^[45]。

肝移植术后高血压病的病因复杂。肝移植受者合并肥胖症或糖尿病时,术后发生高血压病的风险明显增加^[46-47]。免疫抑制剂的使用(如 CNI 及糖皮质激素)是肝移植术后新发高血压病的主要危险因素。CNI 诱发高血压的主要机制在于诱导体循环阻力增加并进一步影响肾脏血流,糖皮质激素主要通过其盐皮质激素效应增加血管阻力和心肌收缩力^[14]。其他危险因素有高龄、遗传背景等^[48]。肝移植术后高血压病的预防应首先全面评估受者相关危险因素并积极干预,如改变不良生活方式、限盐、控制体质量和适当运动等^[46]。通过调整免疫抑制方案可以在一定程度上降低高血压发生风险,如应用最小剂量可能致高血压的免疫抑制剂(CNI 和糖皮质激素),CNI 中环孢素较他克莫司引起高血压的风险更高^[49]。因此,以 MMF 为代表的 MPA 联合减量 CNI 方案可以使肝移植术后新发高血压病的风险明显下降,无糖皮质激素或早期撤除方案也能显著降低术后新发高血压病的发生率^[50-53]。

如果改变生活方式和调整免疫抑制方案仍无法达到目标血压水平,则需要辅以降压药物治疗^[45]。常用的降压药物包括钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB)、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、 β 受体阻滞剂以及利尿剂。CCB 由于可以拮抗 CNI 引起的血管收缩作用,常作为无蛋白尿高血压病受者的一线用药,其中二氢吡啶类 CCB(如硝苯地平、氨氯地平和尼卡地平等)与免疫抑制剂之间的相互作用相对较少,可优先选用^[54]。但非二氢吡啶类 CCB(维拉帕米和地尔硫卓)可显著增加 CNI 的生物利用度,需谨慎使用。对于合并蛋白尿的高血压病受者,ACEI 或 ARB 类药物可作为一线用药^[50],但当受者肾功能显著受损时应慎用。利尿剂主要适用于移植早期循环血容量过多的

受者^[55]。如果使用单药血压控制不理想,可选择 CCB 与 ACEI 或 ARB 联用。

建议六:肝移植术后血压控制目标为 < 130/80 mmHg,伴肾功能损伤时血压控制目标为 < 125/75 mmHg。

建议七:糖皮质激素最小化以及 MPA 联合 CNI 减量的方案有助于减少肝移植术后高血压病的发生。

建议八:钙通道阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)应作为一线降压药物。ACEI 和 ARB 适用于合并蛋白尿的肝移植术后高血压病受者。

2.3 血脂异常的防治

肝移植术后血脂异常的发生率为 40% ~ 66%,是受者罹患心血管疾病的重要危险因素之一^[5]。肝移植受者血脂异常的治疗目标:低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) < 2.6 mmol/L (100 mg/dL),存在心血管危险因素受者 LDL-C < 1.8 mmol/L (70 mg/dL)^[23]。

血脂异常的危险因素包括饮食习惯、年龄、体质量、其他代谢病(如糖尿病、高血压病和肥胖症等)、遗传因素以及药物,其中肝移植术后使用免疫抑制剂是导致血脂异常的主要因素,尤其是 mTORi、CNI 以及糖皮质激素的使用^[5]。不同 CNI 对血脂的影响不同,环孢素对血脂的影响较他克莫司大,mTORi 对血脂的影响比糖皮质激素大。mTORi 导致血脂异常的机制为增加肝脏脂质合成、降低脂质清除以及抑制胰岛素和胰岛素样生长因子相关信号通路^[56];而 CNI 类主要为降低胆汁酸合成、下调低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)受体功能、抑制胆固醇清除、诱导胆固醇合成以及促进极低密度脂蛋白转变为 LDL^[5]。

肝移植术后血脂异常的治疗首选改变生活方式和饮食习惯,并调整免疫抑制方案。改变生活方式和饮食习惯包括:戒烟、限盐和限制饮酒量;减少饱和脂肪酸和胆固醇的摄入,选择能够降低 LDL-C 的食物,如植物甾醇(2 g/d)、可溶性纤维(10 ~ 25 g/d);超重或肥胖者减轻体质量 5% ~ 10%;有规律的中等强度锻炼,以保证每日至少消耗 836.8 kJ 热量。在免疫抑制剂中,以 MMF 为代表的 MPA 类药物对血脂无影响。有研究表明,血脂异常的肝移植受者在 MMF 治疗基础上,撤除或减量 CNI,总胆固醇(total cholesterol, TC)和三酰甘油(triglycerides, TG)均下降^[57]。MMF 联合他克莫司的免疫抑制方案导

致血脂异常发生率显著低于 mTORi 联合他克莫司治疗方案^[21]。一般认为难治性血脂异常(目前尚无明确定义)包括以下几种情况: TG ≥ 5.65 mmol/L (500 mg/dL) 或(和) LDL ≥ 4.92 mmol/L (190 mg/dL); 或经过规范降脂治疗 TG 或 LDL 仍升高者^[58]。对于难治性血脂异常或确定由免疫抑制剂导致的血脂异常,治疗上应首先考虑调整免疫抑制方案,可停用 mTORi 或将环孢素更换为他克莫司,或采用 CNI 减量联合 MMF 方案^[15]。

若通过改变饮食习惯、加强运动以及调整免疫抑制方案均未能有效控制血脂水平,需要开始药物治疗。对于肝功能正常受者,可应用降脂药物;而对于肝酶 $>$ 正常 3 倍的受者,需停用该药,监测肝功能指标,明确肝功能异常病因,再决定是否使用降脂药物^[5]。高胆固醇血症治疗首选他汀类药物,治疗时需警惕不良反应,尤其是潜在的肝毒性和肌病。大部分他汀类药物和 CNI 类药物均经过细胞色素 P450 酶代谢,因此在使用过程中,需监测免疫抑制剂血药浓度 及时调整用量。辛伐他汀与 CNI 代谢相互影响较大,不推荐使用。对于胆固醇正常的高 TG 血症,首选鱼油治疗,如果效果不理想,可以加用吉非贝齐或非诺贝特^[5]。

建议九: 肝移植术后血脂控制目标为低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) < 2.6 mmol/L (100 mg/dL), 对于存在心血管危险因素的受者目标 LDL-C < 1.8 mmol/L (70 mg/dL)。

建议十: 存在血脂异常的肝移植受者,应考虑减少和撤除糖皮质激素,谨慎使用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂 (mTORi), 并严密监测血脂指标。对于难治性血脂异常或确定由免疫抑制剂导致的血脂异常,应首先调整免疫抑制方案,可考虑停用 mTORi 或将环孢素更换为他克莫司,或采用联合 MPA 的 CNI 减量方案。

建议十一: 高胆固醇血症药物治疗首选他汀类药物,用药前后需密切监测肝功能、肌酸激酶和免疫抑制剂血药浓度。

建议十二: 单纯高三酰甘油血症治疗首选鱼油。如效果不理想,可以加用吉非贝齐或非诺贝特。

2.4 高尿酸血症的防治

肝移植后高尿酸血症发病率为 14% ~ 53%^[6-9]。高尿酸血症可致痛风、尿酸结石及肾功能受损,且与其他代谢病(如糖尿病、高血压病和慢性肾病等)密切相关^[6-7]。肝移植术后高尿酸血症导致的慢性肾病是其主要危害之一^[7]。高尿酸血症的控制目标

为:存在心血管危险因素和合并心血管疾病者,血尿酸应长期控制在 360 μ mol/L 以下;有痛风发作者,则需将血尿酸长期控制在 300 μ mol/L 以下^[59]。

肝移植术后高尿酸血症的发生可能与免疫抑制剂使用、移植前高尿酸血症病史以及利尿剂的使用有关^[6-7]。目前证实明确与高尿酸血症有关的免疫抑制剂是 CNI,其主要通过降低肾小球滤过率和增加肾小管对尿酸的重吸收,导致尿酸排泄减少^[60-61]。部分文献报道,移植后服用环孢素较服用他克莫司的受者高尿酸血症发病率更高^[61-63],但也有文献报道二者无差异^[64]。

肝移植术后高尿酸血症的一般治疗包括改变不良生活方式(如低嘌呤饮食、多饮水、适当碱化尿液和多运动等),同时筛查相关并发症,与专科医师合作,积极治疗与血尿酸升高相关的代谢性及心血管危险因素^[65]。尽量避免使用升高血尿酸的药物。有文献报道,将 CNI 减量联合 MMF、或将 CNI 转换为 mTORi、或将他克莫司由普通剂型转换为缓释剂型后,血尿酸降低^[66-67]。

如一般治疗未能有效控制高尿酸血症,则需要开始药物治疗,可以选用促进尿酸排泄和抑制尿酸生成的药物^[65]。其中促进尿酸排泄药物苯溴马隆、非诺贝特和氯沙坦及抑制尿酸生成药物别嘌醇、非布索坦和托匹司他均能有效降低血尿酸水平,且目前尚无影响免疫抑制剂浓度的报道^[6-8, 59, 68]。严重肾功能不全的患者应谨慎使用别嘌醇和苯溴马隆,可选择非布索坦或托匹司他治疗,但当肝功能严重受损时,谨慎使用非布索坦或托匹司他。氯沙坦和非诺贝特分别为降压和降脂药物,都具有降尿酸的作用,当高尿酸血症合并高血压病或血脂异常时可优先选用^[59]。

仅有观察性研究显示降尿酸治疗后,血尿酸降低同时血清肌酐下降^[6, 8],降尿酸治疗能否有效改善肝移植受者肾功能、降低病死率尚需进一步的研究证实。

建议十三: 肝移植术后血尿酸控制目标:高尿酸血症合并心血管危险因素和心血管疾病的受者,血尿酸长期控制在 360 μ mol/L 以下;有痛风发作的受者,血尿酸长期控制在 300 μ mol/L 以下。

建议十四: 肝移植术后 CNI 减量或撤除,并联合 MPA 或 mTORi 类药物方案有助于降低血尿酸水平。

建议十五: 根据高尿酸血症的分型诊断标准选用促进尿酸排泄或抑制尿酸生成的药物。严重肾功

能不全者可选择非布索坦或托匹司他治疗,肝功能严重受损时选择苯溴马隆治疗。合并高血压病时可选择氯沙坦,合并血脂异常时可选择非诺贝特治疗。

2.5 肥胖症的防治

肝移植术后新发肥胖症的定义为肝移植术后随访过程中首次出现体质指数(body mass index, BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ^[69]。据文献报道,肝移植术后肥胖症发生率为 18% ~ 30%^[10-11],其中成人肝移植术后 1、3 年肥胖症发生率分别为 23.7% 和 30.6%^[10, 70],儿童受者分别为 19% 和 18%^[11]。肥胖症与肝移植预后密切相关,肥胖症受者整体生存率会降低^[71];同时,与心血管不良事件、术后感染和呼吸衰竭的发生密切相关^[69, 72]。肝移植术后 BMI 应控制在 30 kg/m^2 以下,并尽量控制在 25 kg/m^2 以内。

导致体质量增加和肥胖的机制主要由遗传、生理、行为和环境因素的复杂相互作用驱动^[73]。移植术前存在肥胖是术后出现肥胖症的一个重要危险因素^[74],其他危险因素包括遗传因素、心理因素(如抑郁症)、年龄、性别、种族、饮食习惯、运动习惯和免疫抑制剂等^[69, 75]。免疫抑制剂中,长时间和大剂量使用糖皮质激素是影响受者体质量的重要因素^[10, 69],标准剂量 CNI 较 MMF 或 mTORi 联合 CNI 减量方案受者体质量增加更多^[76]。与服用他克莫司的受者相比,服用环孢素的受者肝移植术后 1 年时更容易增重^[70]。

肥胖症的治疗包括改变生活方式(饮食/锻炼),在适当的情况下进行药物治疗和手术,以达到 BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ ^[23]。对高危肝移植受者建议减少或停用糖皮质激素,也可考虑早期积极将他克莫司转换为环孢素,必要时需早期引入药物治疗和减肥手术^[77]。治疗肥胖症的药物可分为非中枢性减重药物(奥利司他)、中枢性减重药物(拟交感胺类药物,如芬特明;5-羟色胺能药物,如氯卡色林)以及兼有

减重作用的降糖药物(如二甲双胍和利拉鲁肽)^[78]。对于顽固性肥胖症的肝移植受者,仅依靠饮食、运动及药物很难取得显著效果,减重手术是主要治疗方案,包括 Roux-Y 胃旁路术、胃袖状切除术以及胆道胰腺分流手术等^[79-80]。此外,还可使用内镜治疗,限制摄入食物与胃肠道黏膜的接触,从而限制吸收,达到减肥的目的^[77]。但手术和内镜治疗在肝移植受者中均尚未形成规范^[77, 80]。

建议十六:肝移植术后体质指数(BMI)控制目标为 $< 25 \text{ kg/m}^2$ 。糖皮质激素最小化和 CNI 减量方案有助于控制肝移植后体质量增加,行为治疗和药物治疗无效的肥胖症受者可考虑使用外科手术治疗。

3 肝移植受者代谢病监测

肝移植受者需要重视代谢病的监测,根据情况及时调整免疫抑制方案,应至少每 6 个月评估 1 次,以减少药物长期不良反应,并重视可能继发的心血管事件及肾功能损害。肝移植术后需将血糖、血压、血脂、尿酸和 BMI 等代谢指标作为常规随访监测项目。对 PTDM 受者而言,进行自我血糖监测是基本形式,HbA1c 是反映长期血糖控制水平的金标准^[41]。对于高血压病受者,同样鼓励家庭测量血压;而 LDL-C、TG、TC 和尿酸水平是血脂异常和高尿酸血症肝移植受者的基本监测项目^[15, 81];肝移植术后需长期监测体质量变化。

对已诊断糖尿病、高血压病、血脂异常、高尿酸血症或肥胖症的肝移植受者,除上述基础监测项目外,还需酌情进行针对性检查,详见表 2。这些针对靶器官功能的检查,可及时发现和诊断可能继发于代谢病的心脑血管疾病、慢性肾病、视网膜病变和痛风性关节炎等,从而改善肝移植受者的长期生存。代谢病治疗后需要每 3 个月对疗效进行评估^[82],规范化的监测需要移植科医师的重视和受者的配合。

表 2 肝移植受者代谢病监测

代谢病	检测指标	控制目标	其他相关检查项目
糖尿病	空腹血糖、糖化血红蛋白、口服葡萄糖耐量试验	空腹血糖 $< 6.7 \text{ mmol/L}$,餐后血糖峰值 $< 8.88 \text{ mmol/L}$ 或糖化血红蛋白 $< 7\%$	尿蛋白、眼底镜、颈动脉彩色多普勒超声、冠状动脉 CT 血管造影
高血压病	动脉血压	动脉血压 $< 130/80 \text{ mmHg}$,肾功能损伤者 $< 125/75 \text{ mmHg}$	24 h 动态血压、心电图、冠状动脉 CT 血管造影、尿蛋白、眼底镜
高脂血症	低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油、总胆固醇	低密度脂蛋白胆固醇 $< 100 \text{ mg/dL}$,存在心血管危险因素者 $< 70 \text{ mg/dL}$	心电图、颈动脉彩色多普勒超声、冠状动脉 CT 血管造影
高尿酸血症	血尿酸	血尿酸 $< 360 \text{ } \mu\text{mol/L}$,有痛风发作者 $< 300 \text{ } \mu\text{mol/L}$	尿蛋白、血清肌酐、肾小球滤过率、双肾彩色多普勒超声、关节 X 线或 CT、MRI 检查
肥胖症	体质指数	体质指数 $< 25 \text{ kg/m}^2$	冠状动脉 CT 血管造影、颈动脉彩色多普勒超声

建议十七:长期生存的肝移植受者需要重视代谢病的监测。

建议十八:免疫抑制方案至少每 6 个月评估 1 次,以减少长期不良反应,酌情进行调整。

建议十九:血压、血脂、血糖、尿酸及 BMI 的监测在术后第 1 年每 3 个月 1 次,此后每年 1 次。代谢病治疗后每 3 个月评估 1 次疗效。

《中国肝移植受者代谢病管理专家共识(2019 版)》 编审委员会成员名单

组长:郑树森(浙江大学医学院附属第一医院)

成员:陈孝平(华中科技大学同济医学院附属同济医院);陈实(华中科技大学同济医学院附属同济医院);严律南(四川大学华西医院);丁义涛(南京大学医学院附属鼓楼医院);杨广顺(海军军医大学东方肝胆外科医院);徐骁(浙江大学医学院附属第一医院);陈规划(中山大学附属第三医院);彭志海(厦门大学附属翔安医院);朱继业(北京大学人民医院);李波(四川大学华西医院);李玉民(兰州大学第二医院);王正昕(复旦大学附属华山医院);卢实春(中国人民解放军总医院第一医学中心);叶启发(武汉大学中南医院);吕国悦(吉林大学第一医院);朱志军(首都医科大学附属北京友谊医院);刘军(山东省立医院);刘振文(中国人民解放军总医院第五医学中心);刘景丰(福建医科大学附属第一医院);齐海智(中南大学湘雅二医院);孙倍成(南京大学医学院附属鼓楼医院);杜国盛(中国人民解放军总医院第八医学中心);李立(昆明市第一人民医院);李宁(首都医科大学附属北京佑安医院);李齐根(南昌大学第二附属医院);李启勇(树兰(杭州)医院);杨家印(四川大学华西医院);时军(南昌大学第一附属医院);何晓顺(中山大学附属第一医院);张峰(南京医科大学第一附属医院);张水军(郑州大学第一附属医院);张雷达(陆军军医大学西南医院);陈知水(华中科技大学同济医学院附属同济医院);明英姿(中南大学湘雅三医院);郑虹(天津市第一中心医院);郎韧(首都医科大学附属北京朝阳医院);夏强(上海交通大学医学院附属仁济医院);黄建钊(贵州省人民医院);董家鸿(北京清华长庚医院);景鸿恩(青海大学附属医院);傅志仁(海军军医大学长征医院);温浩(新疆医科大学第一附属医院);窦剑(河北医科大学第三医院);窦科峰(空军军医大学西京医院);臧运金(青岛大学附属医院);霍枫(南部战区总医院);

梁廷波(浙江大学医学院附属第一医院);张珉(浙江大学医学院附属第一医院);吴健(浙江大学医学院附属第一医院);蒋文涛(天津市第一中心医院);郭文治(郑州大学第一附属医院);汪国营(中山大学附属第三医院);杨扬(中山大学附属第三医院);钟林(上海市第一人民医院);牛玉坚(中国人民解放军总医院第三医学中心);卢倩(北京清华长庚医院)
执笔:沈恬(浙江大学医学院附属第一医院);庄莉(树兰(杭州)医院);孙晓东(吉林大学第一医院);戚晓升(上海市第一人民医院);王智慧(郑州大学第一附属医院);李瑞东(复旦大学附属华山医院);常文秀(天津市第一中心医院);杨家印(四川大学华西医院);杨扬(中山大学附属第三医院);徐骁(浙江大学医学院附属第一医院)

参 考 文 献

- 1 中国肝移植注册中心. 2018 年中国肝脏移植医疗质量报告[R]. 杭州:中国肝移植注册中心, 2019.
- 2 Organ Procurement and Transplantation Network. View data reports [DB/OL]. [2019-07-25]. <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/>.
- 3 Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(3): 172-188.
- 4 Gojowy D, Adamczak M, Dudzicz S, et al. High frequency of arterial hypertension in patients after liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2016, 48(5): 1721-1724.
- 5 中华医学会器官移植学分会. 中国实体器官移植受者血脂管理规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2019, 10(2):101-111.
- 6 Neal DA, Tom BD, Gimson AE, et al. Hyperuricemia, gout, and renal function after liver transplantation[J]. Transplantation, 2001, 72(10):1689-1691.
- 7 Longenecker JC, Waheed S, Bandak G, et al. Hyperuricemia after orthotopic liver transplantation: divergent associations with progression of renal disease, incident end-stage renal disease, and mortality[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1):103.
- 8 陈池义, 蒋文涛, 张骊, 等. 成人肝移植后远期高尿酸血症及肾损害的治疗 27 例[J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(7):411-414.
- 9 饶伟萍, 牛玉坚, 王宏宇, 等. 肝移植后高尿酸血症的发生率和相关危险因素分析: 单中心回顾性研究[J]. 中华内分泌外科杂志, 2015, (6):493-496.
- 10 Rezende Anastácio L, Garcia Ferreira L, Costa Liboredo J, et al. Overweight, obesity and weight gain up to three years after liver transplantation[J]. Nutr Hosp, 2012, 27(4):1351-1356.
- 11 Sundaram SS, Alonso EM, Zeitler P, et al. Obesity after pediatric liver transplantation: prevalence and risk factors[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 55(6):657-662.
- 12 Davis BC, Shadab Siddiqui M. Liver transplantation: the role of metabolic syndrome[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2017, 15(2):316-331.
- 13 李新宇, 黄磊, 朱继业, 等. 肝移植术后生存 10 年及以上患者远期并发症随访分析[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(4):347-351.
- 14 Barnard A, Konyn P, Saab S, et al. Metabolic complications in liver

- transplant recipients [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(28): 6416-6423.
- 15 Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation [J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(1):3-26.
- 16 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.
- 17 李新宇, 朱继业, 黄磊, 等. 肝移植术后代谢综合征及危险因素分析[J]. *中华普通外科杂志*, 2012, 27(1): 8-11.
- 18 Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Liver [J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(Suppl 2):184-283.
- 19 Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management [J]. *J Hepatol*, 2010, 53(1): 199-206.
- 20 Laish I, Braun M, Mor E, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events [J]. *Liver Transpl*, 2011, 17(1):15-22.
- 21 De Simone P, Carrai P, Coletti L, et al. Everolimus vs mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus: A propensity score-matched analysis in liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(10):3615-3620.
- 22 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients [J]. *Am J Transplant*, 2009, 9 (Suppl 3):S1-S155.
- 23 Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR, et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: A guidance report and clinical checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group [J]. *Transplantation*, 2017, 101(4S Suppl 2):S1-S56.
- 24 American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2019 [J]. *Diabetes care*, 2019, 42(Suppl 1):S13-S28.
- 25 American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2018 [J]. *Diabetes care*, 2018, 41(Suppl 1):S13-S27.
- 26 Charlton M, Levitsky J, Aql B, et al. International Liver Transplantation Society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients [J]. *Transplantation*, 2018, 102(5):727-743.
- 27 中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会外科学分会器官移植学组, 中华医学会器官移植学分会肝移植学组. 中国肝移植受者代谢病管理专家共识(2015 版) [J/CD]. *中华移植杂志: 电子版*, 2015, 9(3):103-107.
- 28 Grancini V, Resi V, Palmieri E, et al. Management of diabetes mellitus in patients undergoing liver transplantation [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141:556-573.
- 29 Song JL, Li M, Yan LN, et al. Higher tacrolimus blood concentration is related to increased risk of post-transplantation diabetes mellitus after living donor liver transplantation [J]. *Int J Surg*, 2018, 51:17-23.
- 30 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.
- 31 Yagi S, Kaido T, Iida T, et al. New-onset diabetes mellitus after living-donor liver transplantation: association with graft synthetic function [J]. *Surg Today*, 2017, 47(6):733-742.
- 32 Cen C, Fang HX, Yu SF, et al. Association between ADIPOQ gene polymorphisms and the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(6): 602-609.
- 33 Zhang T, Liu Y, Hu Y, et al. Association of donor and recipient SUMO4 rs237025 genetic variant with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation in a Chinese population [J]. *Gene*, 2017, 627:428-433.
- 34 Gillis KA, Patel RK, Jardine AG. Cardiovascular complications after transplantation: treatment options in solid organ recipients [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2014, 28(2):47-55.
- 35 Kato T, Gaynor JJ, Yoshida H, et al. Randomized trial of steroid-free induction versus corticosteroid maintenance among orthotopic liver transplant recipients with hepatitis C virus: impact on hepatic fibrosis progression at one year [J]. *Transplantation*, 2007, 84(7):829-835.
- 36 Kim YK, Lee KW, Kim SH, et al. Early steroid withdrawal regimen prevents new-onset diabetes mellitus in old-age recipients after living donor liver transplantation [J]. *World J Surg*, 2012, 36(10):2443-2448.
- 37 Lorho R, Hardwigen J, Dumortier J, et al. Regression of new-onset diabetes mellitus after conversion from tacrolimus to cyclosporine in liver transplant patients: results of a pilot study [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35(6-7):482-488.
- 38 Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with diabetes mellitus [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(5):1877-1879.
- 39 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014 [J]. *Diabetes care*, 2014, 37 (Suppl 1):S14-S80.
- 40 Jenssen T, Hartmann A. Prevention and management of transplant-associated diabetes [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(17): 2641-2655.
- 41 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.
- 42 Neal DA, Brown MJ, Wilkinson IB, et al. Mechanisms of hypertension after liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2005, 79(8):935-940.
- 43 Fujinaga K, Usui M, Yamamoto N, et al. Hypertension and hepatitis C virus infection are strong risk factors for developing late renal dysfunction after living donor liver transplantation: significance of renal biopsy [J]. *Transplantation proceedings*, 2014, 46(3): 804-810.
- 44 Tong MS, Chai HT, Liu WH, et al. Prevalence of hypertension after living-donor liver transplantation: a prospective study [J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(2):445-450.
- 45 中华医学会器官移植学分会. 中国实体器官移植术后高血压诊疗规范 (2019 版) [J]. *器官移植*, 2019, 10(2):112-121.
- 46 Thoenes LB, Rostved AA, Pommergaard HC, et al. Risk factors for metabolic syndrome after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis [J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2018, 32(1): 69-77.
- 47 García-Pajares F, Peñas-Herrero I, Sánchez-Ocaña R, et al. Metabolic syndrome after liver transplantation: Five-year prevalence and risk factors [J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(9):3010-3012.
- 48 Anastácio LR, Ribeiro Hde S, Ferreira LG, et al. Incidence and risk factors for diabetes, hypertension and obesity after liver transplantation [J]. *Nutr Hosp*, 2013, 28(3):643-648.

- 49 Rabkin JM, Rosen HR, Corless CL, et al. Tacrolimus is associated with a lower incidence of cardiovascular complications in liver transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2002, 34 (5): 1557-1558.
- 50 Guckelberger O. Long-term medical comorbidities and their management: hypertension/cardiovascular disease [J]. *Liver Transpl*, 2009, 15(Suppl 2): S75-S78.
- 51 D'Avola D, Cuervas-Mons V, Martí J, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: The protective role of mycophenolate mofetil [J]. *Liver Transpl*, 2017, 23 (4): 498-509.
- 52 Gonwa T, Mendez R, Yang HC, et al. Randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: results at 6 months [J]. *Transplantation*, 2003, 75(8): 1213-1220.
- 53 Wei Q, Gao F, Zhuang R, et al. A national report from China Liver Transplant Registry: steroid avoidance after liver transplantation for hepatocellular carcinoma [J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29 (5): 426-437.
- 54 Barnard A, Konyn P, Saab S. Medical management of metabolic complications of liver transplant Recipients [J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2016, 12(10): 601-608.
- 55 Sohn AJ, Jeon H, Ahn J. Primary care of the liver transplant recipient [J]. *Prim Care*, 2011, 38(3): 499-514; ix.
- 56 Warden BA, Duell PB. Management of dyslipidemia in adult solid organ transplant recipients [J]. *J Clin Lipidol*, 2019, 13(2): 231-245.
- 57 Orlando G, Baiocchi L, Cardillo A, et al. Switch to 1.5 grams MMF monotherapy for CNI-related toxicity in liver transplantation is safe and improves renal function, dyslipidemia, and hypertension [J]. *Liver Transpl*, 2007, 13(1): 46-54.
- 58 沈卫峰. 难治性心血管系统疾病 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2007.
- 59 中华医学会器官移植学分会. 中国肾移植术后高尿酸血症诊疗技术规范(2019 版) [J]. *器官移植*, 2019, 10(1): 10-5.
- 60 Laine J, Holmberg C. Mechanisms of hyperuricemia in cyclosporine-treated renal transplanted children [J]. *Nephron*, 1996, 74(2): 318-323.
- 61 Tumgor G, Arian C, Kilic M, et al. Frequency of hyperuricemia and effect of calcineurin inhibitors on serum uric acid levels in liver transplanted children [J]. *Pediatr Transplant*, 2006, 10 (6): 665-668.
- 62 Malheiro J, Almeida M, Fonseca I, et al. Hyperuricemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(8): 2369-2372.
- 63 Kaynar K, Ersoz S, Aliyazicioglu R, et al. Is there any way to protect from tacrolimus-induced renal and pancreas injury? [J]. *Clin Transplant*, 2012, 26(5): 722-728.
- 64 Kanbay M, Akcay A, Huddam B, et al. Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(7): 3119-3120.
- 65 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017 版) [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97 (25): 1927-1936.
- 66 Moreno Planas JM, Cuervas-Mons Martinez V, Rubio Gonzalez E, et al. Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4 (10): 1650-1655.
- 67 Klintmalm GB, Nashan B. The role of mTOR inhibitors in liver transplantation: Reviewing the evidence [J]. *J Transplant*, 2014: 845438.
- 68 Sofue T, Inui M, Hara T, et al. Efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia in stable kidney transplant recipients [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 245-253.
- 69 Beckmann S, Denhaerynck K, Stampf S, et al. New-onset obesity after liver transplantation-outcomes and risk factors: the Swiss Transplant Cohort Study [J]. *Transpl Int*, 2018, 31 (11): 1254-1267.
- 70 Richards J, Gunson B, Johnson J, et al. Weight gain and obesity after liver transplantation [J]. *Transpl Int*, 2005, 18(4): 461-466.
- 71 Saab S, Lalezari D, Pruthi P, et al. The impact of obesity on patient survival in liver transplant recipients: a meta-analysis [J]. *Liver Int*, 2015, 35(1): 164-170.
- 72 Spengler EK, O'Leary JG, Te HS, et al. Liver transplantation in the obese cirrhotic patient [J]. *Transplantation*, 2017, 101 (10): 2288-2296.
- 73 Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, et al. Management of obesity [J]. *Lancet*, 2016, 387(10031): 1947-1956.
- 74 Lim LG, Cheng CL, Wee A, et al. Prevalence and clinical associations of posttransplant fatty liver disease [J]. *Liver Int*, 2007, 27(1): 76-80.
- 75 Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, et al. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors [J]. *Liver Transpl Surg*, 1998, 4(4): 285-296.
- 76 Charlton M, Rinella M, Patel D, et al. Everolimus is associated with less weight gain than tacrolimus 2 years after liver transplantation: Results of a randomized multicenter study [J]. *Transplantation*, 2017, 101(12): 2873-2882.
- 77 Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2): 342-362.
- 78 Kopelman PG. Obesity as a medical problem [J]. *Nature*, 2000, 404(6778): 635-643.
- 79 Lazzati A, Iannelli A, Schneck AS, et al. Bariatric surgery and liver transplantation: a systematic review a new frontier for bariatric surgery [J]. *Obes Surg*, 2015, 25(1): 134-142.
- 80 Ayloo S, Armstrong J, Hurton S, et al. Obesity and liver transplantation [J]. *World J Transplant*, 2015, 5(3): 95-101.
- 81 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(11): 913-920.
- 82 中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(11): 662-666.

(收稿日期: 2019-07-28)

(本文编辑: 杨扬)

中国医师协会器官移植医师分会, 中华医学会器官移植学分会肝移植学组. 中国肝移植受者代谢病管理专家共识 [J/CD]. *中华移植杂志: 电子版*, 2019, 13(3): 187-194.