肝移植受者术后早期血清甘油三酯变化规律及其对术后糖尿病的预测价值

吴 懿¹, 蒋巍亮², 杨晓军², 黎文华², 万 荣², 陆伦根², 樊军卫¹, 卢战军²

1. 上海交通大学附属第一人民医院肝胆外科, 上海 200080

2. 上海交通大学附属第一人民医院消化科, 上海 200080

[摘 要] 目的:探讨同种异体肝移植受者术后早期血清甘油三酯的变化规律及其对肝移植术后糖尿病(NODM)的临床预测价值。方法:收集上海交通大学附属第一人民医院2007年7月至2014年7月共143例肝移植受者(33例发生NODM)的术后临床资料。绘制患者肝移植术后甘油三酯的变化曲线;采用单因素和多因素Logistic回归分析NODM发生的独立危险因素,绘制受试者操作特征(ROC)曲线,记录曲线下面积,分析肝移植术后早期甘油三酯预测NODM发生的临床价值。结果:肝移植受者术后甘油三酯逐步上升,术后一周到达平稳期。NODM组平稳期甘油三酯(sTG)水平显著高于无NODM组($Z=-2.31, P<0.05$)。Logistic回归分析结果显示,术后激素治疗($OR=4.054, P<0.01$)、术后第一周他克莫司浓度($OR=3.482, P<0.05$)和sTG($OR=3.156, P<0.05$)为NODM发生的独立危险因素。sTG用于预测NODM的ROC曲线下面积为0.72。结论:肝移植受者术后1周血清甘油三酯逐渐恢复,到达平稳期后过高的甘油三酯会增加NODM发生的风险。

[关键词] 肝移植术后糖尿病;血脂异常;高甘油三酯血症;预测;回归分析

[中图分类号] S857.13⁺⁴ [文献标志码] A

Postoperative serum triglyceride levels in predicting risk of new-onset diabetes mellitus in patients following liver transplantation

WU Yi¹, JIANG Weiliang², YANG Xiaojun², LI Wenhua², WAN Rong², LU Lungen², FAN Junwei¹, LU Zhanjun² (1. Department of Hepatobiliary Surgery, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China; 2. Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China)

Corresponding author: LU Zhanjun, E-mail: lzjdoctor@126.com, <https://orcid.org/0000-0002-3543-3514>

收稿日期:2020-08-20 接受日期:2021-03-08

基金项目:上海交通大学“医工交叉基金”(YG2019QNB36);上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12018X15);上海市第一人民医院临床研究创新团队项目(CTCCR-2018BP01)

第一作者:吴 懿,主管护师,主要从事肝胆胰外科重症护理研究;E-mail:18121281590@189.cn; <https://orcid.org/0000-0002-3543-3514>

通信作者:卢战军,副主任医师,主要从事消化疾病内镜诊治的临床和机制研究;E-mail: ljdoctor@126.com; <https://orcid.org/0000-0001-6881-5810>

0001-6881-5810

[**Abstract**] **Objective:** To investigate the postoperative serum triglyceride (TG) levels in predicting the risk of new-onset diabetes mellitus (NODM) in patients following allogeneic liver transplantation. **Methods:** One hundred and forty three patients undergoing allogeneic liver transplantation in Shanghai General Hospital from July 2007 to July 2014 were enrolled in this study. The NODM developed in 33 patients after liver transplantation. The curve of dynamic TG levels in the early period after liver transplantation was generated. Independent risk factors of NODM were determined by univariate and multivariate logistic regression analyses. The clinical value of TG in predicting NODM was analyzed by area under the ROC curve (AUC). **Results:** Serum TG levels were gradually rising in the first week and then reached the plateau phase (stable TG, sTG) in patients after surgery. The sTG in NODM group were significantly higher than that in non-NODM group ($Z=-2.31, P<0.05$). Glucocorticoid therapy ($OR=4.054, P<0.01$), FK506 drug concentration in the first week after operation ($OR=3.482, P<0.05$) and sTG ($OR=3.156, P<0.05$) were independent risk factors of NODM. ROC curve analysis showed that the AUC of sTG in predicting NODM was 0.72. **Conclusion:** TG shows a gradual recovery process in the early period after liver transplantation, and the higher TG level in stable phase may significantly increase the risk of NODM in patients.

[**Key words**] New-onset diabetes mellitus after liver transplantation; Dyslipidemia; Hypertriglyceridemia; Prediction; Regression analysis

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(2): 239-244.]

[**缩略语**] 肝移植术后糖尿病(new-onset diabetes mellitus after liver transplantation, NODM); 终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD); 平稳期甘油三酯(stable triglyceride, sTG); 受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC); 糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)

同种异体肝移植受者术后新发代谢病(包括高脂血症、糖尿病、肥胖)是影响其长期预后的重要并发症^[1]。一项回顾性研究通过长期随访 35 870 例存活期 5 年以上的肝移植受者发现, NODM 是受者病死率增加的独立危险因素^[2], 早期发现和干预 NODM 具有重要意义。有研究发现, 血清甘油三酯水平可以反映体内胰岛素抵抗程度, 高甘油三酯血症是胰岛素抵抗及糖尿病发病的高危因素^[3]。约 45% 的肝移植受者出现血脂异常, 可表现为总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯升高^[1]。普通人群的血脂异常主要与高热量高脂肪饮食以及不良生活习惯(运动少、吸烟、酗酒等)有关, 也有部分遗传因素参与其中^[4]。肝移植受者血脂含量特征和影响因素与普通人群有两点明显不同: 一

是因肝脏是脂肪合成的重要场所^[5], 肝移植受者术后早期肝脏合成功能受到影响, 导致术后早期血清血脂含量变化; 二是肝移植受者术后临床常用免疫抑制剂如糖皮质激素、钙神经蛋白抑制剂等均与高脂血症的发生相关^[6]。目前肝移植受者术后早期血清甘油三酯含量变化规律及其临床意义尚未明确, 干预时机和价值有待探索。本研究分析肝移植受者术后早期甘油三酯的动态变化, 评估其对 NODM 的预测价值, 为制订肝移植术后个体化代谢病干预措施提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2007 年 7 月至 2014 年 7 月在上海交通

大学附属第一人民医院接受肝移植手术的患者资料,排除术前即存在糖尿病及随访时间不足28 d的患者。共143例肝移植受者纳入分析,其中男性116例,女性27例;接受肝移植时平均年龄为 (47.45 ± 9.51) 岁(19~66岁)。术前诊断为原发性肝癌伴乙肝后肝硬化72例,乙肝后肝硬化34例,原发性肝癌11例,自身免疫性肝硬化5例,其他少见类型21例。手术方法为原位肝移植。患者出院后均通过门诊密切随访,随访中位时间为36.2个月(1.2~99.4个月)。抗排斥方案分为传统方案(他克莫司+霉酚酸酯+巴利昔单抗+激素, $n=47$)和无激素方案(他克莫司+霉酚酸酯+巴利昔单抗, $n=96$)。传统方案中激素使用的方法为术中静脉给予甲泼尼龙琥珀酸钠1000 mg,一般术后第1天静脉用量为240 mg,此后逐日递减40 mg至术后第6天用量为40 mg(累计静脉用量为840 mg),以后口服醋酸泼尼松片20 mg/d,3个月内逐渐撤药。本研究经上海交通大学附属第一人民医院伦理委员会审批通过(2018KY227)。

1.2 NODM的诊断标准

根据美国糖尿病协会的标准,肝移植受者术后两次或两次以上空腹血糖水平7 mmol/L以上,或随机血糖水平11.1 mmol/L以上,或接受抗糖尿病药物治疗(口服降糖药或注射胰岛素时间超过1个月),即为NODM^[7-8]。本组资料143例肝移植受者中,33例(23.08%)诊断为NODM。33例患者均为肝移植常规随访发现空腹血糖偏高,1~7 d后复查再次出现空腹血糖升高23例,复查空腹血糖正常但餐后2 h血糖高于11.1 mmol/L 10例。

1.3 资料收集

收集患者年龄、性别、术前丙氨酸转氨酶、总胆红素、总胆固醇、甘油三酯、MELD评分,术后抗排斥方案、他克莫司浓度、甘油三酯等临床资料。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0和Graphpad prism 5.0软件进行统计学分析。正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的计量资料用中位数和上下四分位数 $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,计数资料采用例数和百分率表示。单因素分析中计量资料采用Mann-Whitney秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。单因素和多因素Logistic回归分析NODM发生的独立危险因素。绘制ROC曲线,计算曲线下面积,分析肝移植早期

血清甘油三酯含量对NODM的预测能力。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肝移植受者术后甘油三酯的动态变化

143例肝移植受者术前血清甘油三酯为 $0.75(0.56, 1.06)$ mmol/L;术后第1天甘油三酯为 $0.28(0.22, 0.39)$ mmol/L,较术前明显下降;术后1~7 d甘油三酯呈上升趋势,随后(第2~4周)达到稳定状态(图1)。143例患者中,53例(37.06%)患者sTG高于1.70 mmol/L,诊断为高甘油三酯血症^[9]。结果提示,肝移植受者术后血清甘油三酯水平呈动态变化,大约在1周后达到相对稳定的状态。

图1 143例肝移植受者术后血清甘油三酯水平变化

Figure 1 Changes of serum triglyceride levels in the early period after liver transplantation

2.2 是否NODM患者术后早期甘油三酯水平比较

肝移植术后第1周,NODM患者血清甘油三酯水平为 $1.15(0.74, 1.47)$ mmol/L,非NODM患者为 $1.00(0.66, 1.35)$ mmol/L,差异无统计学意义($Z=-0.71, P>0.05$)。术后第2~4周,NODM患者血清甘油三酯水平为 $1.75(1.42, 2.34)$ mmol/L,非NODM患者为 $1.53(1.27, 1.86)$ mmol/L,两组差异有统计学意义($Z=-2.31, P<0.05$)。结果提示,肝移植受者术后第2~4周血清甘油三酯水平升高可能预示NODM发生。

2.3 肝移植受者术后NODM发生风险的Logistic回归分析结果

单因素Logistic回归分析结果显示,受者术前MELD评分、术后激素治疗、第1周他克莫司浓度和sTG与NODM的发生相关(表1)。多因素Logistic回归分析结果显示,术后激素治疗、术后第

一周他克莫司浓度和 sTG 为 NODM 发生的独立危险因素(表 2)。结果提示, sTG 在预测 NODM 中可能具有重要作用。

2.4 肝移植受者术后 sTG 对 NODM 的预测价值

sTG 预测 NODM 的曲线下面积为 0.72, 95% 可信区间为 0.603~0.834, 最大约登指数所对应的截断值为 1.70 mmol/L, 预测敏感度为 0.72, 特异度为 0.72(图 2), 提示 sTG 预测 NODM 具有较高的准确性。

3 讨论

肝移植后 NODM 是指肝移植前无糖尿病的患者于移植后出现持续性高血糖。2003 年移植术后新发糖尿病国际共识指导推荐采纳美国糖尿病协会和世界卫生组织的糖尿病诊断标准: 有糖尿病症状, 随机血糖至少 11.1 mmol/L; 或空腹血糖至少 7.0 mmol/L; 或口服葡萄糖耐量试验中 2 h 血糖至少 11.1 mmol/L, 除非有显著高血糖伴急性代谢失代偿, 否则应在另一天重复试验以确诊。2013 年移植后糖尿病国际共识会议专家组建议:

图 2 肝移植受者术后平稳期甘油三酯(sTG)水平对新发糖尿病的预测价值

Figure 2 The predictive value of stable triglyceride (sTG) levels for new-onset diabetes mellitus after liver transplantation

考虑到移植术后 1 个月内手术应激、静脉营养、免疫抑制剂的调整对患者血糖的影响, NODM 最快在术后 1 个月才能确诊; 为临床上操作方便,

表 1 肝移植受者新发糖尿病危险因素的单因素 Logistic 回归分析结果

Table 1 Results of univariate logistic regression analysis of risk factors of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation

影响因素	NODM 组 (n=33)	非 NODM 组 (n=110)	偏回归系数	标准误	P 值	相对危险度 (95% 可信区间)
受体年龄(岁)*	47 ± 10	48 ± 9	0.006	0.021	>0.05	1.006(0.965~1.049)
性别比(男/女)	11.39	3.13	0.427	0.478	>0.05	1.533(0.600~3.912)
术前丙氨酸转氨酶(U/L)*	40 ± 58	48 ± 65	0.002	0.003	>0.05	1.002(0.996~1.008)
术前总胆红素(μmol/L)*	54 ± 85	99 ± 153	0.003	0.002	>0.05	1.003(1.000~1.007)
术前总胆固醇(mmol/L)*	3.3 ± 1.2	3.5 ± 1.7	-0.182	0.518	>0.05	0.834(0.302~2.301)
术前甘油三酯(mmol/L)*	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.076	0.153	>0.05	1.079(0.799~1.456)
术前 MELD 评分*	14.3 ± 1.2	11.1 ± 0.4	0.099	0.036	<0.01	1.104(1.028~1.186)
术后激素治疗比例(%)	48.48	28.18	0.875	0.408	<0.05	2.398(1.079~5.333)
术后第 1 周他克莫司浓度(ng/mL)*	11.1 ± 1.3	8.8 ± 0.5	0.845	0.416	<0.05	2.327(1.029~5.263)
sTG 水平(mmol/L)#	1.75(1.42, 2.34)	1.53(1.27, 1.86)	1.157	0.415	<0.01	3.181(1.409~7.179)

*用 $\bar{x} \pm s$ 表示; #用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。NODM: 肝移植术后糖尿病; MELD: 终末期肝病模型; sTG: 平稳期甘油三酯。

表 2 肝移植受者新发糖尿病危险因素的多因素 Logistic 回归分析结果

Table 2 Results of multivariate logistic regression analysis of risk factors of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation

影响因素	偏回归系数	标准误	P 值	相对危险度 (95% 可信区间)
术前 MELD 评分	0.068	0.044	>0.05	1.070(0.983~1.166)
术后激素治疗比例	1.400	0.517	<0.01	4.054(1.472~11.166)
术后第 1 周他克莫司浓度	1.248	0.484	<0.05	3.482(1.349~8.985)
sTG 水平	1.149	0.488	<0.05	3.156(1.212~8.220)

MELD: 终末期肝病模型; sTG: 平稳期甘油三酯。

将HbA1c纳入诊断标准,即HbA1c至少6.5%可诊断糖尿病,但不适用于严重肾衰竭以及终末期肾病患者^[7]。因此,本中心采用NODM的诊断标准为肝移植术后两次或两次以上的空腹血糖水平超过7 mmol/L,或随机血糖水平超过11.1 mmol/L,或接受抗糖尿病药物治疗(口服降糖药或注射胰岛素超过1个月)的患者。一般肝移植术后新发糖尿病的发现过程如下:临床随访复查血液生化指标,空腹血糖如有升高,进一步检查空腹血糖和餐后2 h血糖;2次空腹血糖均超过7.0 mmol/L或餐后2 h血糖超过11.1 mmol/L,诊断为NODM。HbA1c是糖尿病诊断的参考指标,本组病例NODM诊断率为23.08%。由于未进行HbA1c检测,可能存在NODM诊断率低于实际发生率的情况。

血脂代谢异常与器官移植后新发糖尿病、新发高血压及心血管不良事件密切相关,影响受者预后^[10-11]。以往器官移植后受者的血脂研究多为各时间点监测(如术后3 d、1周、1个月等),缺乏动态观察数据^[12]。本文资料显示,肝移植受者术后第1天血清甘油三酯水平较术前明显下降;术后1~7 d呈上升过程;随后达到稳定状态。肝移植受者术后血清甘油三酯水平下降的原因主要有两方面:受者因手术、麻醉、免疫抑制剂等药物治疗,生理心理处于严重应激状态,分解激素水平增加,合成激素水平降低,造成高代谢状态^[13];肝脏是脂肪合成主要器官,而供体肝脏经历冷缺血、热缺血和肝再生阶段,合成脂肪能力明显下降。随着术后应激期的度过和肝脏功能恢复,术后1周后血清甘油三酯水平达到稳定状态。因此,判断肝移植后是否出现高甘油三酯血症应至少以术后1周的血清甘油三酯数值为准。

本文资料中超过三分之一的移植受者在术后1周开始出现高甘油三酯血症,提示肝移植受者术后1周后应该开始对血脂水平进行动态监测,及时干预。干预措施包括^[10]:①讲解科学饮食的重要性,并依据患者实际情况制订饮食方案,以清淡、富含维生素及蛋白质的食物为主,减少油炸、高脂食物的摄入,每日饮食中保证摄入约30%脂肪、约25%蛋白质,约45%糖类,烹调油尽量使用玉米油或菜籽油,减少烹调油用量,避免摄入过多热量,出现血脂异常现象;②根据患者恢复情况,尽早下床活动,减少卧床,增加餐后散步等适量运动;③免疫抑制治疗是肝移植后高脂血症危险因素,在未发生排斥反应的情况下,尽量早期撤

除激素使用,采用钙调神经磷酸酶抑制剂最小化方案,手术近期不用哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂。霉酚酸酯对血脂无影响,可适当增加使用剂量。

本文资料显示,术后激素治疗、术后第1周他克莫司浓度和sTG水平为肝移植受者术后发生NODM的独立危险因素。国内外多项研究证实,术后激素治疗和过高的他克莫司浓度可导致NODM发生^[14-15],本研究结果与其一致。目前认为,当体内甘油三酯水平增高时,脂肪动员相对增强,导致脂质超载,血液循环中的游离脂肪酸及其代谢产物水平升高,并在非脂肪细胞(主要是肝脏、肌肉、胰岛 β 细胞)内沉积,从而抑制胰岛素信号传导,导致胰岛素抵抗;同时高水平甘油三酯导致3-磷酸甘油产生增多,并经糖代谢途径异生为糖,从而升高体内血糖水平。长期的高血糖水平早期可以引起胰岛 β 细胞功能亢进,代偿性地增加胰岛素分泌;而后期则导致胰岛 β 细胞功能无法代偿,甚至引起胰岛 β 细胞功能衰竭和(或)结构受损,血糖水平明显上升,胰岛素抵抗也随之增强,最终出现糖尿病^[16-17]。本研究发现高水平sTG是NODM的独立危险因素,提示肝移植受者中可能存在高甘油三酯导致胰岛素抵抗,从而发生NODM的情况。ROC曲线分析结果显示,sTG预测NODM的曲线下面积为0.72,最大约登指数所对应的诊断截断值为1.70 mmol/L,与诊断高甘油三酯血症的标准基本一致^[9]。

大多数NODM以胰岛素抵抗为特点,症状呈慢性发展,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。糖尿病由于增加了罹患感染、心脑血管疾病和肾病的可能,影响肝移植受者的长期生存^[18]。筛选高危患者进行个体化干预是NODM防治的重要工作。对于高危患者早期撤除激素和降低他克莫司用量已成为预防NODM的共识。本文资料提示肝移植受者术后早期出现高水平血清甘油三酯,应加强糖尿病相关监测,同时进行饮食和生活方式宣教,预防及早治疗NODM。本研究为肝移植后早期诊断和干预高甘油三酯血症提供了理论依据,同时为肝移植受者NODM的预测提供了新的指标,可以更加精确地预防NODM。但目前尚缺乏肝移植受者在不同甘油三酯水平下胰岛素抵抗相关指标(如空腹胰岛素、稳态模型评估胰岛素抵抗

指数、口服葡萄糖耐量试验中血糖曲线下面积等)差异情况,肝移植受者术后高甘油三酯血症导致胰岛素抵抗的机制也需进一步研究明确。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] TAN H L, LIM K B L, IYER S G, et al. Metabolic syndrome after a liver transplantation in an Asian population[J]. *HPB*, 2015, 17(8): 713-722.
- [2] WONG R J, CHEUNG R, PERUMPAIL R B, et al. Diabetes mellitus, and not obesity, is associated with lower survival following liver transplantation[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(4): 1036-1044.
- [3] MEEUX R C R, WATT M J. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(9): 509-520.
- [4] MAGRIPLIS E, PANAGIOTAKOS D, MITSOPOULOU A V, et al. Prevalence of hyperlipidaemia in adults and its relation to the Mediterranean diet: the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS)[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(18): 1957-1967.
- [5] TER HORST K W, SERLIE M J. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Nutrients*, 2017, 9(9): 981.
- [6] MENG X, CHEN X, WU L, et al. The hyperlipidemia caused by overuse of glucocorticoid after liver transplantation and the immune adjustment strategy[J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 1-5.
- [7] SHARIF A, HECKING M, DE VRIES A P J, 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.
- [8] LIANG J, YI X, XUE M, et al. A retrospective cohort study of preoperative lipid indices and their impact on new-onset diabetes after liver transplantation[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(5): e23192.
- [9] 中国医师协会器官移植医师分会, 中年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(2019版)[J]. *器官移植*, 2020, 11(1): 19-29.
Branch of Organ Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association, Liver Transplantation Group of Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Expert consensus on the management of metabolic diseases in Chinese liver transplant recipients (2019 edition)[J]. *Organ Transplantation*, 2020, 11(1): 19-29. (in Chinese)
- [10] FATOUROU E M, TSOCHATZIS E A. Management of metabolic syndrome and cardiovascular risk after liver transplantation[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(9): 731-741.
- [11] KIM N G, SHARMA A, SAAB S. Cardiovascular and metabolic disease in the liver transplant recipient[J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2020, 46-47: 101683.
- [12] 贾 瑛, 梁 娜. 肝移植受者血脂变化的临床意义[J]. *透析与人工器官*, 2010, 21(1): 12-14.
JIA Ying, LIANG Na. The clinical significance of the change of blood lipids in patients with liver transplantation[J]. *Chinese Journal of Dialysis and Artificial Organs*, 2010, 21(1): 12-14. (in Chinese)
- [13] WEN LY, ZHANG YS, ZHOU X, et al. Effect of branched chain amino acids on perioperative temperature, glucose level and fat metabolism in patients with gastrointestinal tumors[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32(2): 357-363.
- [14] CHO J M, OH S H, KIM K M, et al. Prevalence and treatment of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation in Korean children: a single-center study[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(3): 873-875.
- [15] 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.
- [16] KLIMENTIDIS Y C, ARORA A. Interaction of insulin resistance and related genetic variants with triglyceride-associated genetic variants[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2016, 9(2): 154-161.
- [17] PERRY R J, SAMUEL V T, PETERSEN K F, et al. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 84-91.
- [18] ARAVINTHAN A D, FATEEN W, DOYLE A C, et al. The impact of preexisting and post-transplant diabetes mellitus on outcomes following liver transplantation [J]. *Transplantation*, 2019, 103(12): 2523-2530.

[本文编辑 沈 敏 余 方]