

FK506、CsA致移植后糖尿病机制的异同及应对策略

李智涛, 黄汉飞, 曾 仲

李智涛, 黄汉飞, 曾仲, 昆明医科大学第一附属医院器官移植中心 云南省昆明市 650032

李智涛, 在读硕士, 主要从事肝脏缺血再灌注损伤与移植免疫的研究。

作者贡献分布: 本文综述由黄汉飞设计课题; 李智涛完成文献检索与写作; 曾仲审核。

通讯作者: 曾仲, 教授, 主任医师, 650032, 云南省昆明市西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院器官移植中心。

zzong@medmail.com.cn

电话: 0871-65324888-2438

收稿日期: 2013-12-02 修回日期: 2014-01-12

接受日期: 2014-01-16 在线出版日期: 2014-03-18

Pathogenesis and management of FK506- and CsA-induced post-transplant diabetes mellitus: Similarities and differences

Zhi-Tao Li, Han-Fei Huang, Zhong Zeng

Zhi-Tao Li, Han-Fei Huang, Zhong Zeng, Organ Transplantation Center, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Correspondence to: Zhong Zeng, Professor, Chief Physician, Organ Transplantation Center, Kunming Municipal Hospital, 295 Xichang Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. zzong@medmail.com.cn

Received: 2013-12-02 Revised: 2014-01-12

Accepted: 2014-01-16 Published online: 2014-03-18

Abstract

Tacrolimus (FK506) and cyclosporine (CsA) are clinically commonly used immunosuppressive agents, and both of them belong to calcineurin inhibitors. FK506 is more excellent in anti-rejection therapy. They are similar in pharmacological mechanism, but FK506 is more likely to induce post-transplant diabetes mellitus than CsA. This paper analyzes and compares the similarities and differences in the pathogenesis and management between FK506- and CsA-induced post-transplant diabetes mellitus.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Tacrolimus; FK506; Cyclosporine; CsA; Post-transplant diabetes mellitus; PTDM; Diabetes

mellitus

Li ZT, Huang HF, Zeng Z. Pathogenesis and management of FK506- and CsA-induced post-transplant diabetes mellitus: Similarities and differences. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(8): 1093-1100 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1093.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i8.1093>

摘要

他克莫司(tacrolimus, FK506)和环孢素(cyclosporine, CsA)均为临床常用的免疫抑制剂, 二者均属于钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI). FK506抗排斥效果优异, 虽然二者药理机制相似, 但FK506较CsA更易导致移植术后糖尿病. 本文分析比较二者致糖尿病机制异同与FK506、CsA引起移植术后糖尿病的应对策略。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 他克莫司; 环孢素; 移植术后糖尿病; 糖尿病

核心提示: 钙调磷酸酶(calcineurin, CaN)受抑制是钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor)致糖尿病的主要原因. 他克莫司(tacrolimus, FK506)对CaN的抑制能力强于环孢素(cyclosporine, CsA)及FKBP12.6分布的β细胞富集性是造成FK506致移植术后糖尿病(post transplantation diabetes mellitus)风险高于CsA的主要原因。

李智涛, 黄汉飞, 曾仲. FK506、CsA致移植后糖尿病机制的异同及应对策略. *世界华人消化杂志* 2014; 22(8): 1093-1100 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1093.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i8.1093>

0 引言

他克莫司(tacrolimus, FK506)、环孢素(cyclosporine A, CsA)同属钙调神经磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)类免疫抑制剂, 通过与相应亲免蛋白结合形成免疫抑制剂-亲免蛋白复合物(immunosuppressant-immunophilin complexes, IP-IS)抑制钙调磷酸酶(calcineurin, CaN), 从而抑

■背景资料

钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitors, CNIs)是目前最常用的一类免疫抑制剂, 主要包括他克莫司(tacrolimus, FK506)、环孢素(cyclosporine, CsA)、匹美莫司, FK506属于CsA继承者, 免疫抑制效果约为CsA的100倍, 但其致糖尿病风险约为CsA的5倍, 而其中的原因尚无系统阐述. 临床中遇到患者使用FK506后出现糖尿病该如何调整免疫抑制方案缺乏理论指导。

■同行评议者

宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所

■研发前沿

他克莫司结合蛋白(FK binding protein 12.6 kDa, FKBP12.6)到底对胰岛素的分泌合成有什么影响亟待进一步研究,他克莫司(tacrolimus, FK506)与FKBP12.6、兰尼碱受体之间又有何关系有待研究。

制T细胞活化及T细胞依赖的B细胞增殖,并可抑制白介素2(interleukin 2, IL-2)、IL-3、干扰素(interferon, IFN)分泌。FK506与CsA相比,免疫抑制效果更佳,同时具有肾毒性、血脂异常、高血压、牙龈增生、多毛症等不良反应发生率低的优势^[1],但大样本量临床对照试验^[2,3]分析显示FK506致移植术后糖尿病(post transplantation diabetes mellitus, PTDM)的风险是CsA的5倍左右^[1-3]。PTDM又叫新发糖尿病,是指移植前没有糖尿病的患者移植后出现持续性血糖升高并达到糖尿病诊断标准的病症。PTDM明显增加移植患者感染、心血管疾病、肾脏病变、视网膜病变的罹患风险,增加移植物失活率和患者死亡率。

1 FK506、CsA致PTDM的机制异同

FK506、CsA均通过抑制CaN发挥免疫抑制作用, CaN受抑制是二者致PTDM的主要原因,但具体作用机制存在一定差异性,现将二者致PTDM机制异同总结如下。

1.1 TORC2去磷酸化受阻 葡萄糖可刺激小肠内分泌细胞分泌肠源性胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1), GLP-1受体属于G蛋白偶联受体, GLP-1作用于β细胞受体后通过cAMP-蛋白激酶A途径增加盐诱导激酶-2(salt inducible kinase 2, SIK2)磷酸化而抑制SIK2活性,因此SIK2对cAMP反应结合蛋白活性调节转导子(CREB-regulated transcription coactivator 2, TORC2)的磷酸化减少,去磷酸化的TORC2由胞浆转入胞核与cAMP反应结合蛋白(CAMP-response element binding protein, CREB)结合并发挥多种转录活性, TORC2除了受cAMP调节外,还受Ca²⁺调节。Ca²⁺通过活化胞浆内的CaN而促进TORC2的去磷酸化, CsA可以引起SIK2磷酸化减少而造成TORC2去磷酸化减少,从而阻断TORC2入核与CREB结合发挥转录活性。FK506可能也通过此机制影响TORC2^[4], TORC2是CaN的下游因子,故FK506和CsA均可通过CaN阻碍TORC2激活^[5]。CREB是β细胞增殖、成熟分化、凋亡、胰岛素基因转录的重要调控因子^[6],过表达CREB或激活CREB可以明显增加β细胞胰岛素受体底物-2(insulin receptor substrate 2, IRS-2)表达, IRS-2是β细胞的重要抗凋亡、促繁殖因子^[7], CRTC2-CREB复合体是细胞能量代谢的重要调节因子, CNIs长期抑制CREB激活可导致cAMP抑制因子反馈性增加,从而减少胰岛素分泌^[6], GLP-1^[8]类似物艾塞那肽(exendin4, exe-4)

可以激动GLP-1受体,增加β细胞分泌胰岛素,减少β细胞凋亡并促进其繁殖再生,从而改善CNIs引起的PTDM。维达列汀(vildagliptin)可以抑制GLP-1的水解而增强GLP-1的作用^[9],与exe-4均属于有效的新型口服辅助降糖药物。

1.2 NFATc去磷酸化受阻 CaN激活后可促进胞浆中T细胞活化核因子(cytosolic nuclear factor of activated T cell, NFATc)去磷酸化,去磷酸化的NFATc由胞浆转入胞核与核内的T细胞活化核因子(nuclear factor of activated T cells nuclear, NFATn)结合组成具有功能的转录因子并结合启动子区域,这是T细胞激活的关键环节, NFATc可影响多种下游基因的转录,白介素-2^[1]、如增加细胞周期蛋白D1、周期蛋白D2(cyclinD1, D2)^[10]、肝细胞核因子(hepatic nuclear factor, HNF)^[1,11]、IRS-2^[12,13]、胰岛素基因^[14,15]等的表达。cyclin D1、cyclinD2、IRS-2、HNF均是β细胞增殖与存活的促进因子,2型糖尿病鼠的HNF表达水平低于正常鼠, HNF基因突变是青少年成年发病型糖尿病的特点之一^[11,16],过表达IRS-2可以增加β细胞繁殖^[17], NFATc还可以增加骨骼肌慢纤维的表达,慢纤维富含线粒体,对胰岛素刺激葡萄糖摄取较敏感,对提高机体胰岛素敏感性具有重要意义^[7]。NFATc直接可以结合胰岛素基因启动子促进胰岛素mRNA转录^[15]。CaN是TORC2、NFATc的上游调控因子,而FK506、CsA分别与亲免蛋白FKBP12.6(FK binding protein 12.6, FKBP12.6)、亲环蛋白(cyclophilin, Cyp)结合形成IP-IS而抑制CaN,进而抑制TORC2、NFATc的去磷酸化激活。FKBP12.6具有β细胞富集性,加之FK506抑制CaN能力强于CsA^[18,19],故而FK506对β细胞的CaN抑制较其他细胞严重。Cyp则在心肌、肝、肾组织相对富集,这可能就是FK506致PTDM风险高于CsA的重要原因。

1.3 损害β细胞与促凋亡 Drachenberg^[20]对服用CsA或FK506胰腺移植患者行胰腺组织针吸活检,发现大量β细胞凋亡。CsA、FK506使用剂量与β细胞损害严重程度呈正相关,且FK506较CsA严重。FK506、CsA造成β细胞凋亡共同机制:(1)NFATc^[13,15]、TORC2^[4,6]的去磷酸受阻;(2)增加Caspase3^[21]和Bcl/Bax活性^[22];(3)FK506和CsA抑制CaN而导致双亮氨酸拉链激酶过度激活,导致β细胞凋亡^[23];(4)CaN受抑制后增加细胞内质网应激而导致β细胞凋亡^[24];(5)CaN受抑制后减少了蛋白激酶B(protein kinase B, 也

叫Akt)的磷酸化,从而抑制PI3K/Akt途径(phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway, PI3K/Akt), PI3K/Akt通路对 β 细胞增殖与存活具有促进作用^[7];此外FK506可促进线粒体释放促凋亡蛋白Smac^[25], CsA通过上调 β 细胞固醇受体结合蛋白SREBP-1c^[22]增加 β 细胞凋亡。不过CsA也有抗凋亡的一面, CsA可以作用于线粒体膜通道的CypD蛋白(cyclophilin D, CypD),维持线粒体跨膜电压稳定,减少 β 细胞凋亡^[26], CsA与FK506均能以多种途径导致 β 细胞凋亡,总的来说FK506更易导致 β 细胞凋亡,这可能与CaN是 β 细胞凋亡重要上游调控因子有关, CsA的抗凋亡作用可能也起到一定作用。最近研究表明, β 细胞可以通过旁分泌胰岛素促进邻近 β 细胞增殖并减少凋亡,而FK506抑制 β 细胞分泌胰岛素作用强于CsA,这可能也是FK506较CsA更易导致 β 细胞凋亡的机制之一^[27], 罗格列酮^[28]、exe-4^[8]均可通过抗凋亡作用改善CsA和FK506导致的PTDM。体外实验证实 β 细胞导入抗凋亡基因*XIAP*^[24]、抑制Caspase3^[29]可以减少 β 细胞凋亡,增加胰岛素分泌, γ -氨基丁酸体外实验可以减少FK506导致的 β 细胞凋亡,并增加胰岛素释放,目前尚未见体内实验报道, γ -氨基丁酸有望成为寻找治疗PTDM方法新的突破点^[30]。

1.4 减少胰岛素合成与分泌 多个实验已证实CsA、FK506孵育 β 后,胰岛素合成与分泌明显减少^[5,21,22], CNIs减少胰岛素合成主要在转录水平^[31], NFATc、TORC2均可影响胰岛素mRNA的表达^[14,15], FK506、CsA可以抑制 β 细胞对胰岛素的分泌,且FK506抑制作用更强、起效作用更快, FK506孵育 β 细胞早期即可出现胰岛素分泌减少,但此时 β 细胞内的胰岛素颗粒储量并未减少, CsA孵育的细胞出现胰岛素分泌减少出现则相对滞后^[21,22]。目前出现这一现象的原因尚无定论, FK506、CsA抑制胰岛素分泌可能与CaN、NFATc活性受抑制有关^[22], 敲除*CaN*基因或*NFAT*突变均导致 β 细胞胰岛素分泌减少^[15]。Ca²⁺信号是胰岛分泌的关键信号, FK506可以抑制 β 细胞葡萄糖激酶(glucose kinase, Gck)而抑制 β 细胞因葡萄糖刺激引起的胰岛素分泌(glucose stimulated insulin secretion, GSIS)^[31], 生理情况下,葡萄糖易化扩散入 β 胞内,通过糖酵解产生ATP,胞浆[ATP]↑,进而引起K⁺-ATP通道关闭和细胞去极化,进一步引起胞膜L-Ca²⁺通道开放和Ca²⁺内流, Ca²⁺通过CaN-NFATc途径增加胰岛素合成与分泌,而Gck是糖酵解过程的限速酶, CsA

对Gck则无抑制作用。此外FK506可能还通过FKBP12.6影响GSIS, Noguchi等^[32]研究指出 β 细胞糖酵解产生ATP时,环腺苷二磷酸核糖(cyclic ADP-ribose, cADPR)浓度也同时增加, cADPR通过结合FKBP12.6并激活内质网的兰尼碱受体(ryanodine receptor, RyR),激活的RyR开放导致内质网Ca²⁺向胞浆释放,胞浆中Ca²⁺再通过激活CaN而增加胰岛素合成与分泌。FKBP12.6^{-/-}小鼠表现出GSIS减弱,但Chen等^[33]研究则发现, FKBP12.6^{-/-}小鼠正常喂养时血清中胰岛素水平显著升高,饥饿时的胰岛素水平和野生型没有差别,也就是说FKBP12.6^{-/-}鼠的GSIS作用增强,这前后两个研究似乎有些矛盾, FKBP12.6到底如何影响胰岛素合成分泌尚不清楚,造成上述矛盾结果可能与实验中小鼠遗传背景及基因敲出时抑制的外显子不同。而FK506、FKBP12.6、RyR之间如何互相影响也尚无研究阐述, Cyp对RyR则无影响, FK506还可以增加 β 细胞的Rab27、GDH蛋白表达,二者均为胰岛素囊泡在胞浆的锚定蛋白,其表达增加可能将更多胰岛素囊泡滞留于胞内^[34],从而减少胰岛素分泌, CsA则无此作用,从胰岛素分泌时相影响看, CsA对第一、二时相的分泌均有影响,而FK506主要影响第二时相^[35]。

1.5 胰岛素抵抗 临床上发现使用CNIs作为基础免疫抑制方案的移植患者血胰岛素水平明显升高^[36],这提示患者存在外周胰岛素抵抗。动物实验证实FK506、CsA均可增加胰岛素抵抗^[5,37], FK506较CsA更明显, CNIs引起胰岛素抵抗可能与CaN受抑制有关。敲除*CaN*基因后胰岛素抵抗明显增加^[38], IRS-2表达减少可能也是原因之一, *IRS-2*基因缺失除造成 β 细胞增殖减少及大量死亡外^[12],骨骼肌慢纤维是重要的糖代谢场所, NFATc受抑制后其表达减少可能是造成胰岛素抵抗一大原因^[7]。此外Shiraishi等^[39]发现CsA、FK506可降低细胞膜表面的胰岛素受体(insulin receptor, IR)与胰岛素的结合能力,原因可能为FK506、CsA分别抑制了FKBP12.6和Cyp的顺反肽酰脯氨酸异构酶活性,从而减少IR分子成熟外化。此外CsA增加胰岛素抵抗因子SREBP-1c也是造成胰岛素抵抗的原因, FK506对SREBP-1c表达无影响^[22],但CNIs造成的胰岛素抵抗在PTDM发生中的意义并不大,大部分CNIs所致PTDM患者胰岛素治疗有效。

1.6 抑制外周组织葡萄糖利用 Krentz等^[40]研究CsA、FK506对肝移植患者糖代谢的影响时发

■ 相关报道

本文从分子生物学角度深入总结FK506、CsA导致糖尿病的机制,并对比总结异同。并总结了使用二者出现糖尿病的应对策略。

■创新盘点

FK506致糖尿病风险高于CsA的主要原因因为FK506抑制钙调磷酸酶能力强于CsA、FK506亲免蛋白FKBP12.6具有β细胞聚集性,FKBP12.6、FK506、兰尼碱受体之间的关系可能与FK506致糖尿病有关,多个基因多态性与移植术后糖尿病发生风险有关。

现CsA、FK506治疗的患者空腹乳酸浓度较低,后来其他学者发现CsA能通过多种机制干扰能量代谢,如抑制丙酮酸脱氢酶复合体、丙酮酸脱羧酶活性,天门冬氨酸/苹果酸穿梭机制,引起细胞内高能磷酸键减少^[41]。Rostambeigi等^[34]发现FK506也明显减少细胞耗氧量、线粒体数量、高能磷酸键的合成水平,HNF是细胞能量代谢的重要调控因子,激活HNF或过表达HNF基因可以增加葡萄糖转运通道、丙酮酸盐激酶、醛缩酶等糖代谢、葡萄糖转运相关基因表达,而活化的NFATc可结合HNF的启动子调控其转录,CNIs抑制了NFATc的活化而减少HNF表达^[11]。Razvan等^[31]发现FK506能明显减少β细胞内Gck,但是FK506是否还影响其他细胞的Gck还有待研究。

1.7 β细胞自身抗体 Lohmann等^[42]通过随机临床对照研究对比发现服用FK506、CsA的肝移植患者中,FK506组胰岛β细胞抗体性率更高,β细胞自身抗体损害β细胞,对PTDM发生可能起到促进作用^[43],但FK506通过何种机制增加β细胞自身免疫抗体原因未明。

1.8 造成胰腺微循环障碍 CsA可以引起肾脏微血管病变和微血栓^[44],微循环障碍学说认为CsA可增加胰腺血管血栓烷A2的释放和凝血活酶的生成,减少前列环素产生,诱发血栓形成,造成微循环障碍。临床实验证实山莨菪碱、丹参确实可以减轻CsA导致的PTDM^[45],微血栓是CsA较为少见的不良反应,FK506则更为罕见。

2 FK506、CsA致PTDM应对策略

使用以FK506、CsA为主要的免疫抑制方案出现PTDM应如何应对,现总结如下:

2.1 CNIs尽早减量 多个研究证实FK506剂量与致糖尿病性呈正相关,尤其是起始剂量^[46-49]。体外实验证实FK506对胰岛β细胞毒性呈剂量相关性^[18,21],不同器官移植FK506用量不一样,总的来说,移植术后2 wk、2-4 wk、6 mo FK506的血药谷浓度理想范围分别为15-20、10-15、5-7 ng/mL,FK506的谷浓度与PTDM关联较强,FK506谷浓度>20 ng/mL时PTDM发生风险极高,<10 ng/mL风险较低^[1],Meta分析显示,以相对低剂量的FK506作为维持剂量,虽然一定程度增加排斥风险,但明显减低PTDM发生率,而且可以延长患者生存期和移植存活期^[50],而CsA也应在保证安全前提下尽早减量,但CsA最突出的不良反应是肾毒性,而非PTDM,CNIs+MMF+泼尼松

三联方案是CNIs在器官移植免疫抑制常用方案,适当增加MMF量、或引入IL-2拮抗剂,如巴利昔单抗、多利昔单抗有助三联方案中的CNIs减量^[51,52]。

2.2 免疫抑制剂转换 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂如西罗莫司(sirolimus, SRL)、依维莫司(everolimus)也是目前常用免疫抑制剂,二者致PTDM作用较CNIs弱,使用CNIs出现PTDM可转换为mTOR抑制剂。由于CNIs所致PTDM具有可逆性,转换后PTDM可获得明显改善,且排斥风险未见增加^[53-55]。但国外有的中心报道FK506转换为SRL反而增加PTDM发生^[56],SRL目前多提倡单用,FK506治疗出现严重PTDM,并且胰岛素治疗无效,还可以考虑转换为CsA,多中心报道成功将FK506转换为CsA,并脱离胰岛素治疗^[57-59]。不过CsA的免疫抑制效果不及FK506,CsA转换的安全性缺乏大样本调查支持,况且肾损害、高血压、血脂异常是CsA突出的不良反应。相比之下,FK506出现以上不良反应几率较小,PTDM相对肾损害较易控制,这也需要权衡利弊^[60]。

2.3 加强免疫抑制剂血药浓度检测 如前所述,FK506的血药谷浓度与PTDM发生有很强关联性,由于FK506、CsA存在代谢个体差异、药物代谢间互相影响,同样的服药剂量个体间及同一个体不同时期血药浓度相差很大,故而有必要定期监测FK506血药谷浓度,动态调整药物剂量保持血药浓度在理想浓度,一般认为FK506谷浓度<10 ng/mL可明显减少PTDM风险^[1]。CsA肾毒性相对突出,CsA剂量往往需要根据肾功能变化调整至理想血药浓度。

2.4 加强血糖监测,合理选择PTDM治疗方案,积极进行糖尿病健康教育 定期监测血糖,若患者出现PTDM或糖耐量异常,选择口服降糖药物或注射胰岛素治疗。美国移植协会推荐空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)在7-13 mmol/L可选口服降糖药物或注射胰岛素,罗格列酮可减少FK506、CsA导致的β细胞凋亡^[28,61],治疗PTDM效果确切。ex-4^[8]、维达列汀^[9]属于新型辅助降糖药物,对β细胞有一定保护作用,但是口服降糖药物可能干扰FK506和CsA代谢而影响血药浓度,合并肝肾功能不全者慎用口服降糖药物,注射胰岛素安全有效,可作为首选,FPG>13 mmol/L,不建议口服降糖药物^[62,63]。同时应鼓励患者,让患者明白PTDM也可以像普通糖尿病通过药物、运动、饮食控制获得控制^[64]。

2.5 加强术前风险筛查 术前充分评估识别PTDM危险因素, 如年龄、性别、种族、BMI、糖尿病家族史、HCV感染史等。对于PTDM高危患者, 免疫抑制方案应把抗排斥放在与预防PTDM同等地位, 如尽早转换为免CNIs免疫抑制方案、减少CNIs使用、减少激素用量^[64]等。不过目前不主张移植后刚开始就用SRL替代FK506, 这样明显增加排斥风险及形成动脉血栓风险^[51]。目前研究发现基因多态性与CNIs致PTDM风险有关, 如HNF、锌转运蛋白-8^[65]、维生素D受体基因^[16]、钙调蛋白-10^[66]的基因多态性, 这有望成为PTDM风险筛查新手段。

2.6 通过新技术寻找突破 研发新型免疫抑制剂, 如开发选择性阻断T细胞NFATc去磷酸化的免疫抑制, 利用基因治疗技术增强胰岛素的合成和减少β细胞凋亡, 减轻胰岛素抵抗, 深入研究CNIs致PTDM机制, 寻找新的治疗靶点。

3 结论

CsA、FK506导致PTDM主要共同机制是CaN受抑制, CaN控制的下游因子很多, 而FK506不但对CaN抑制能力强于CsA, 且FKBP12.6具有β细胞富集性, 故FK506对β细胞内CaN抑制作用明显较CsA强, 这可能是二者致PTDM差异的主要原因。当然FK506在影响胰岛素合成分泌、β细胞凋亡、胰岛素抵抗、外周组织葡萄糖利用、微血栓形成方面还存其他与CsA不同的机制。

PTDM是CNIs的常见不良反应, FK506尤为明显, 但通过合理使用CNIs, 如尽早减量、保持合理血药浓度可明显减少PTDM发生风险。当出现PTDM可以转换为其他免CNIs免疫抑制方案或减少CNIs剂量, 同时还应通过合理选用降糖药物, 大部分PTDM患者血糖均可获得良好控制。随着医学技术不断进步, 相信不久将来会有更好免疫抑制剂从根本上杜绝PTDM发生。

4 参考文献

- 1 Prokai A, Fekete A, Pasti K, Rusai K, Banki NF, Reusz G, Szabo AJ. The importance of different immunosuppressive regimens in the development of posttransplant diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 81-91 [PMID: 21595806 DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00782.x]
- 2 Haddad EM, McAlister VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD005161 [PMID: 17054241 DOI: 10.1002/14651858.CD005161.pub2]
- 3 Almeida CC, Silveira MR, de Araújo VE, de Lemos LL, de Oliveira Costa J, Reis CA, de Assis Acurcio F,

- 4 Jansson D, Ng AC, Fu A, Depatie C, Al Azzabi M, Srean RA. Glucose controls CREB activity in islet cells via regulated phosphorylation of TORC2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 10161-10166 [PMID: 18626018 DOI: 10.1073/pnas.0800796105]
- 5 Niu YJ, Shen ZY, Xu C, Li CF, Liu XJ, Teng YQ, Chen H, Li L, Cheng HM, Yang XM, Mao S. Establishment of tacrolimus-induced diabetes in rat model and assessment of clinical treatments for post-transplant diabetes mellitus in liver transplant recipients. *Clin Lab* 2013; 59: 869-874 [PMID: 24133918]
- 6 Eberhard CE, Fu A, Reeks C, Srean RA. CRTC2 is required for β-cell function and proliferation. *Endocrinology* 2013; 154: 2308-2317 [PMID: 23677932 DOI: 10.1210/en.2012-2088]
- 7 Chakkeri HA, Mandarino LJ. Calcineurin inhibition and new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 647-652 [PMID: 23076551 DOI: 10.1097/TP.0b013e31826e592e]
- 8 Froud T, Faradji RN, Pileggi A, Messinger S, Baidal DA, Ponte GM, Cure PE, Monroy K, Mendez A, Selvaggi G, Ricordi C, Alejandro R. The use of exenatide in islet transplant recipients with chronic allograft dysfunction: safety, efficacy, and metabolic effects. *Transplantation* 2008; 86: 36-45 [PMID: 18622276 DOI: 10.1097/TP.0b013e31817c4ab3]
- 9 Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemer G, Pleiner J, Kopecky C, Kovarik JJ, Döller D, Pacini G, Säemann MD. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant* 2014; 14: 115-123 [PMID: 24279801 DOI: 10.1111/ajt.12518]
- 10 Kushner JA, Ciernych MA, Sicinska E, Wartschow LM, Teta M, Long SY, Sicinski P, White MF. Cyclins D2 and D1 are essential for postnatal pancreatic beta-cell growth. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 3752-3762 [PMID: 15831479 DOI: 10.1128/mcb.25.9.3752-3762.2005]
- 11 Borlak J, Niehof M. HNF4α and HNF1α dysfunction as a molecular rationale for cyclosporine induced posttransplantation diabetes mellitus. *PLoS One* 2009; 4: e4662 [PMID: 19252740 DOI: 10.1371/journal.pone.0004662]
- 12 Demozay D, Tsunekawa S, Briaud I, Shah R, Rhodes CJ. Specific glucose-induced control of insulin receptor substrate-2 expression is mediated via Ca2+-dependent calcineurin/NFAT signaling in primary pancreatic islet β-cells. *Diabetes* 2011; 60: 2892-2902 [PMID: 21940781 DOI: 10.2337/db11-0341]
- 13 Soleimanpour SA, Crutchlow MF, Ferrari AM, Raum JC, Groff DN, Rankin MM, Liu C, De León DD, Naji A, Kushner JA, Stoffers DA. Calcineurin signaling regulates human islet {beta}-cell survival. *J Biol Chem* 2010; 285: 40050-40059 [PMID: 20943662 DOI: 10.1074/jbc.M110.154955]
- 14 Lawrence MC, Bhatt HS, Watterson JM, Easom RA. Regulation of insulin gene transcription by a Ca(2+)-responsive pathway involving calcineurin and nuclear factor of activated T cells. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 1758-1767 [PMID: 11579208 DOI: 10.1210/mend.15.10.0702]

■应用要点

CNIs治疗出现移植术后糖尿病时可以转换为以西罗莫司为主的免CNIs方案或减少CNIs用量, 他克莫司血药谷浓度控制在10 ng/mL可明显降低移植术后糖尿病发生风险。

■同行评价

本文对两种临床常用的器官移植术后免疫抑制剂FK506和CsA致PTDM的分子机制及针对FK506所致PTDM临床应对方案进行了综述,具有一定的学术及应用价值。

- 15 Heit JJ. Calcineurin/NFAT signaling in the beta-cell: From diabetes to new therapeutics. *Bioessays* 2007; 29: 1011-1021 [PMID: 17876792 DOI: 10.1002/bies.20644]
- 16 Bai JP, Lesko LJ, Burckart GJ. Understanding the genetic basis for adverse drug effects: the calcineurin inhibitors. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 195-209 [PMID: 20099993 DOI: 10.1592/phco.30.2.195]
- 17 Hennige AM, Burks DJ, Ozcan U, Kulkarni RN, Ye J, Park S, Schubert M, Fisher TL, Dow MA, Leshan R, Zakaria M, Mossa-Basha M, White MF. Upregulation of insulin receptor substrate-2 in pancreatic beta cells prevents diabetes. *J Clin Invest* 2003; 112: 1521-1532 [PMID: 14617753 DOI: 10.1172/jci18581]
- 18 Rodriguez-Rodriguez AE, Triñanes J, Velazquez-Garcia S, Porrini E, Vega Prieto MJ, Diez Fuentes ML, Arevalo M, Salido Ruiz E, Torres A. The higher diabetogenic risk of tacrolimus depends on pre-existing insulin resistance. A study in obese and lean Zucker rats. *Am J Transplant* 2013; 13: 1665-1675 [PMID: 23651473 DOI: 10.1111/ajt.12236]
- 19 Smit NP, Van Rossum HH, Romijn FP, Sellar KJ, Breetveld M, Gibbs S, Van Pelt J. Calcineurin activity and inhibition in skin and (epi)dermal cell cultures. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1686-1690 [PMID: 18200052 DOI: 10.1038/sj.jid.5701244]
- 20 Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, Cangro CB, Blahut S, Papadimitriou JC. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999; 68: 396-402 [PMID: 10459544]
- 21 Johnson JD, Ao Z, Ao P, Li H, Dai LJ, He Z, Tee M, Potter KJ, Klimek AM, Meloche RM, Thompson DM, Verchere CB, Warnock GL. Different effects of FK506, rapamycin, and mycophenolate mofetil on glucose-stimulated insulin release and apoptosis in human islets. *Cell Transplant* 2009; 18: 833-845 [PMID: 19500470 DOI: 10.3727/096368909x471198]
- 22 Øzbay LA, Smidt K, Mortensen DM, Carstens J, Jørgensen KA, Rungby J. Cyclosporin and tacrolimus impair insulin secretion and transcriptional regulation in INS-1E beta-cells. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 136-146 [PMID: 20825407 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01018.x]
- 23 Plaumann S, Blume R, Borchers S, Steinfelder HJ, Knebel W, Oetjen E. Activation of the dual-leucine-zipper-bearing kinase and induction of beta-cell apoptosis by the immunosuppressive drug cyclosporin A. *Mol Pharmacol* 2008; 73: 652-659 [PMID: 18042735 DOI: 10.1124/mol.107.040782]
- 24 Ciechomska IA, Gabrusiewicz K, Szczepankiewicz AA, Kaminska B. Endoplasmic reticulum stress triggers autophagy in malignant glioma cells undergoing cyclosporine a-induced cell death. *Oncogene* 2013; 32: 1518-1529 [PMID: 22580614 DOI: 10.1038/onc.2012.174]
- 25 Hui H, Khoury N, Zhao X, Balkir L, D'Amico E, Bullotta A, Nguyen ED, Gambotto A, Perfetti R. Adenovirus-mediated XIAP gene transfer reverses the negative effects of immunosuppressive drugs on insulin secretion and cell viability of isolated human islets. *Diabetes* 2005; 54: 424-433 [PMID: 15677500]
- 26 Fujimoto K, Chen Y, Polonsky KS, Dorn GW. Targeting cyclophilin D and the mitochondrial permeability transition enhances beta-cell survival and prevents diabetes in Pdx1 deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 10214-10219 [PMID: 20479245 DOI: 10.1073/pnas.0914209107]
- 27 Leibiger IB, Leibiger B, Berggren PO. Insulin signaling in the pancreatic beta-cell. *Annu Rev Nutr* 2008; 28: 233-251 [PMID: 18481923 DOI: 10.1146/annurev.nutr.28.061807.155530]
- 28 Kim JW, Yang JH, Park HS, Sun C, Lee SH, Cho JH, Yang CW, Yoon KH. Rosiglitazone protects the pancreatic beta-cell death induced by cyclosporine A. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390: 763-768 [PMID: 19836348 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.10.046]
- 29 Brandhorst D, Brandhorst H, Maataoui V, Maataoui A, Johnson PR. Anti-caspase-3 preconditioning increases proinsulin secretion and deteriorates posttransplant function of isolated human islets. *Apoptosis* 2013; 18: 681-688 [PMID: 23536200 DOI: 10.1007/s10495-013-0834-6]
- 30 Prud'homme GJ, Glinka Y, Hasilo C, Paraskevas S, Li X, Wang Q. GABA protects human islet cells against the deleterious effects of immunosuppressive drugs and exerts immunoinhibitory effects alone. *Transplantation* 2013; 96: 616-623 [PMID: 23851932 DOI: 10.1097/TP.0b013e31829c24be]
- 31 Radu RG, Fujimoto S, Mukai E, Takehiro M, Shimono D, Nabe K, Shimodahira M, Kominato R, Aramaki Y, Nishi Y, Funakoshi S, Yamada Y, Seino Y. Tacrolimus suppresses glucose-induced insulin release from pancreatic islets by reducing glucokinase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E365-E371 [PMID: 15479952 DOI: 10.1152/ajpendo.00390.2004]
- 32 Noguchi N, Yoshikawa T, Ikeda T, Takahashi I, Shervani NJ, Uruno A, Yamauchi A, Nata K, Takasawa S, Okamoto H, Sugawara A. FKBP12.6 disruption impairs glucose-induced insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 371: 735-740 [PMID: 18466757 DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.04.142]
- 33 Chen Z, Li Z, Wei B, Yin W, Xu T, Kotlikoff MI, Ji G. FKBP12.6-knockout mice display hyperinsulinemia and resistance to high-fat diet-induced hyperglycemia. *FASEB J* 2010; 24: 357-363 [PMID: 19805579 DOI: 10.1096/fj.09-138446]
- 34 Rostambeigi N, Lanza IR, Dzeja PP, Deeds MC, Irving BA, Reddi HV, Madde P, Zhang S, Asmann YW, Anderson JM, Schimke JM, Nair KS, Eberhardt NL, Kudva YC. Unique cellular and mitochondrial defects mediate FK506-induced islet β -cell dysfunction. *Transplantation* 2011; 91: 615-623 [PMID: 21200364 DOI: 10.1097/TP.0b013e3182094a33]
- 35 Ishizuka J, Gugliuzza KK, Wassmuth Z, Hsieh J, Sato K, Tsuchiya T, Townsend CM, Fish JC, Thompson JC. Effects of FK506 and cyclosporine on dynamic insulin secretion from isolated dog pancreatic islets. *Transplantation* 1993; 56: 1486-1490 [PMID: 7506454]
- 36 Hagen M, Hjelmessaeth J, Jenssen T, Morkrid L, Hartmann A. A 6-year prospective study on new onset diabetes mellitus, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2154-2159 [PMID: 13679495 DOI: 10.1093/ndt/gfg338]
- 37 Lopes P, Fuhrmann A, Sereno J, Pereira MJ, Nunes P, Pedro J, Melão A, Reis F, Carvalho E. Effects of cyclosporine and sirolimus on insulin-stimulated glucose transport and glucose tolerance in a rat model. *Transplant Proc* 2013; 45: 1142-1148 [PMID: 23622647]

- DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.02.009]
- 38 Suk HY, Zhou C, Yang TT, Zhu H, Yu RY, Olabisi O, Yang X, Branch D, Kim JY, Scherer PE, Frank PG, Lisanti MP, Calvert JW, Lefer DJ, Molkenin JD, Ghigo A, Hirsch E, Jin J, Chow CW. Ablation of calcineurin A β reveals hyperlipidemia and signaling cross-talks with phosphodiesterases. *J Biol Chem* 2013; 288: 3477-3488 [PMID: 23258544 DOI: 10.1074/jbc.M112.419150]
 - 39 Shiraishi S, Yokoo H, Kobayashi H, Yanagita T, Uezono Y, Minami S, Takasaki M, Wada A. Post-translational reduction of cell surface expression of insulin receptors by cyclosporin A, FK506 and rapamycin in bovine adrenal chromaffin cells. *Neurosci Lett* 2000; 293: 211-215 [PMID: 11036198]
 - 40 Krentz AJ, Dousset B, Mayer D, McMaster P, Buckels J, Cramb R, Smith JM, Nattrass M. Metabolic effects of cyclosporin A and FK 506 in liver transplant recipients. *Diabetes* 1993; 42: 1753-1759 [PMID: 7694879]
 - 41 Cruz F, Wolf A. Effects of the novel cyclosporine derivative PSC833 on glucose metabolism in rat primary cultures of neuronal and glial cells. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 129-139 [PMID: 11377404]
 - 42 Lohmann T, List C, Lamesch P, Kohlhaw K, Wenzke M, Schwarz C, Richter O, Hauss J, Seissler J. Diabetes mellitus and islet cell specific autoimmunity as adverse effects of immunosuppressive therapy by FK506/tacrolimus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 347-352 [PMID: 10989953 DOI: 10.1055/s-2000-8127]
 - 43 薛声能, 雷娟, 戚以勤, 徐明彤, 严励. 胰岛自身抗体测定对成人隐匿性自身免疫性糖尿病的诊断价值. *中国卫生检验杂志* 2011; 21: 1228-1229
 - 44 Agustian PA, Bockmeyer CL, Modde F, Wittig J, Heinemann FM, Brundiers S, Dämmrich ME, Schwarz A, Birschmann I, Suwelack B, Jindra PT, Ahlenstiel T, Wohlschläger J, Vester U, Ganzenmüller T, Zilian E, Feldkamp T, Spieker T, Immenshuh S, Kreipe HH, Bröcker V, Becker JU. Glomerular mRNA expression of prothrombotic and antithrombotic factors in renal transplants with thrombotic microangiopathy. *Transplantation* 2013; 95: 1242-1248 [PMID: 23635876 DOI: 10.1097/TP.0b013e318291a298]
 - 45 赵胜利, 刘红, 吴红霞, 翁世文, 秦保明. 山莨菪碱对环孢素A所致大鼠胰腺毒性的防护作用. *河南医科大学学报* 1994; 29: 324-327
 - 46 Rodrigo E, de Cos MA, Fernández-Fresnedo G, Sánchez B, Ruiz JC, Piñera C, Palomar R, Cotorruelo JG, Gómez-Alamillo C, de Castro SS, de Francisco AL, Arias M. Higher initial tacrolimus blood levels and concentration-dose ratios in kidney transplant recipients who develop diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2005; 37: 3819-3820 [PMID: 16386549 DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.09.196]
 - 47 Burroughs TE, Lentine KL, Takemoto SK, Swindle J, Machnicki G, Hardinger K, Brennan DC, Irish WD, Schnitzler MA. Influence of early posttransplantation prednisone and calcineurin inhibitor dosages on the incidence of new-onset diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 517-523 [PMID: 17699459 DOI: 10.2215/cjn.00620206]
 - 48 van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 6: vi8-vi12 [PMID: 15575024 DOI: 10.1093/ndt/gfh1063]
 - 49 Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 221-227 [PMID: 11752041]
 - 50 Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrow R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2107-2118 [PMID: 21949096 DOI: 10.1681/asn.2010111160]
 - 51 de Mare-Bredemeijer EL, Metselaar HJ. Optimization of the use of Calcineurin inhibitors in liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 85-95 [PMID: 22482528 DOI: 10.1016/j.bpg.2012.01.017]
 - 52 Kaposztas Z, Gyurus E, Kahan BD. New-onset diabetes after renal transplantation: diagnosis, incidence, risk factors, impact on outcomes, and novel implications. *Transplant Proc* 2011; 43: 1375-1394 [PMID: 21693204 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.04.008]
 - 53 鞠卫强, 何晓顺, 王东平, 巫林伟, 邵强, 胡安斌, 马毅, 朱晓峰, 黄洁夫. 肝移植后并发他克莫司不良反应者的西罗莫司单药转换治疗14例. *中华器官移植杂志* 2009; 30: 287-289
 - 54 Ju WQ, Guo ZY, Liang WH, Wu LW, Tai Q, Hu AB, Han M, Zhu XF, He X. Sirolimus conversion in liver transplant recipients with calcineurin inhibitor-induced complications: efficacy and safety. *Exp Clin Transplant* 2012; 10: 132-135 [PMID: 22432756]
 - 55 Veroux M, Tallarita T, Corona D, Sinagra N, Giacquinta A, Zerbo D, Guerrieri C, D'Assoro A, Ciminno S, Veroux P. Conversion to sirolimus therapy in kidney transplant recipients with new onset diabetes mellitus after transplantation. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 496974 [PMID: 23762090 DOI: 10.1155/2013/496974]
 - 56 Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S. Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3128-3135 [PMID: 16107580 DOI: 10.1681/asn.2005050487]
 - 57 von Zur-Mühlen B, Tufveson G, Korsgren O. Insulin independence after conversion from tacrolimus to cyclosporine in islet transplantation. *Transpl Int* 2012; 25: e108-e110 [PMID: 22897149 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2012.01545.x]
 - 58 Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl* 2001; 7: 533-539 [PMID: 11443583 DOI: 10.1053/jlts.2001.24637]
 - 59 Bouchta NB, Ghisdal L, Abramowicz D, Broeders N, Surquin M, Hoang AD, Wissing KM. Conversion from tacrolimus to cyclosporin is associated with a significant improvement of glucose metabolism in patients with new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1857-1860 [PMID: 15919485 DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.03.137]
 - 60 Penfornis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab* 2006; 32: 539-546 [PMID: 17130815]
 - 61 Villanueva G, Baldwin D. Rosiglitazone therapy of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation*

- 2005; 80: 1402-1405 [PMID: 16340782]
- 62 Davidson JA, Wilkinson A. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view. *Diabetes Care* 2004; 27: 805-812 [PMID: 14988309]
- 63 常瑛, 文爱东, 曹青, 李红, 田云. 器官移植后新发糖尿病的降糖药物的合理使用. *中华器官移植杂志* 2013; 34: 126-128
- 64 Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, Jardine A, Levitt N, Marchetti P, Markell M, Naicker S, O'Connell P, Schnitzler M, Standl E, Torregosa JV, Uchida K, Valantine H, Villamil F, Vincenti F, Wissing M. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 291-298 [PMID: 15877787 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2005.00359.x]
- 65 Kim I, Kang ES, Yim YS, Ko SJ, Jeong SH, Rim JH, Kim YS, Ahn CW, Cha BS, Lee HC, Kim CH. A low-risk ZnT-8 allele (W325) for post-transplantation diabetes mellitus is protective against cyclosporin A-induced impairment of insulin secretion. *Pharmacogenomics J* 2011; 11: 191-198 [PMID: 20351753 DOI: 10.1038/tpj.2010.22]
- 66 Kurzawski M, Dziewanowski K, Kedzierska K, Gornik W, Banas A, Drozdik M. Association of calpain-10 gene polymorphism and posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant patients medicated with tacrolimus. *Pharmacogenomics J* 2010; 10: 120-125 [PMID: 19752882 DOI: 10.1038/tpj.2009.44]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界胃肠病学杂志(英文版)》 影响因子 0.873

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布。《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界胃肠病学杂志(英文版)》总被引频次6 979次, 影响因子0.873, 综合评价总分88.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第1位、第3位、第1位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第11位、第156位、第18位; 其他指标: 即年指标0.219, 他引率0.89, 引用刊数619种, 扩散因子8.84, 权威因子2 144.57, 被引半衰期4.7, 来源文献量758, 文献选出率0.94, 地区分布数26, 机构分布数1, 基金论文比0.45, 海外论文比0.71。

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界胃肠病学杂志(英文版)》再度被收录为“中国科技核心期刊”(中国科技论文统计源期刊)。根据2011年度中国科技论文与引文数据库(CSTPCD 2011)统计结果,《世界胃肠病学杂志(英文版)》荣获2011年“百种中国杰出学术期刊”称号。