

药源性糖尿病发病机制的研究进展

徐杰^{1#}, 王敏^{2#}, 宋瑞¹, 葛卫红², 张尊建^{1*}

(1. 中国药科大学药物质量与安全预警教育部重点实验室, 江苏 南京 210009; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部, 江苏 南京 210008)

[摘要] 药源性糖尿病 (DIDM) 是由药物引起的一种继发性糖尿病, 影响因素众多且发病机制复杂。临床资料显示, 包括钙调神经磷酸酶抑制剂、糖皮质激素、抗高血压药物、调脂及抗动脉粥样硬化和抗精神病药物等在内的多种常用药均可引发 DIDM。对引发 DIDM 的药物类别及近年来 DIDM 发病机制的研究情况进行综述, 旨在为 DIDM 的预防与进一步治疗提供参考。

[关键词] 药源性糖尿病; 胰岛 β 细胞; 胰岛素抵抗

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2021) 09-0707-08

Progress of Research on Pathogenesis of Drug-Induced Diabetes Mellitus

XU Jie¹, WANG Min², SONG Rui¹, GE Weihong², ZHANG Zunjian¹

(1. Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance, China Pharmaceutical University, Ministry of Education, Nanjing 210009, China; 2. Department of Pharmacy, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

[Abstract] Drug-induced diabetes mellitus (DIDM) is secondary diabetes caused by drugs, with different influencing factors and complex pathogenesis. Clinical data have shown that a variety of commonly used drugs, including calcineurin inhibitors, glucocorticoids, antihypertensives, lipid-lowering and anti-atherosclerotic drugs, and antipsychotic drugs, can cause DIDM. This article reviews the research on pathogenesis of DIDM in the past years according to the drug category, in an attempt to provide guidance for the prevention and treatment of DIDM.

[Key words] drug-induced diabetes mellitus; pancreatic β -cell; insulin resistance

近年来, 药源性糖尿病 (drug-induced diabetes mellitus, DIDM) 已逐渐成为一个全球性问题, 虽然其确切发病率尚不清楚, 但对各种药物诱发 DIDM 的报道逐年增多。一项调查研究显示, 1 360 例患者在使用糖皮质激素、天冬酰胺酶等药物的 10 年时间内, DIDM 的发生率约为 10%~20%^[1]。DIDM 是指药物引起胰岛素分泌不足或机体对胰岛素的敏感性降低, 造成糖、蛋白质和脂肪代谢紊乱, 进而出现血糖升高及尿糖阳性, 达到糖尿病诊断标准的一种继发性糖尿病^[2]。

DIDM 的诱因主要分为药物因素和机体因素。药物因素包括药物的种类和剂量, 研究显示, 糖皮质激素、钙调神经磷酸酶抑制剂、抗精神病药物和抗高血压药物致 DIDM 的发生率分别为 65%、10%~

50%、22% 和 11%, 其他药物包括他汀类、生长激素类似物、酪氨酸激酶抑制剂、抗逆转录病毒药物、干扰素、异烟肼和抗肿瘤药物等也有致 DIDM 的副作用^[3]。此外, 长期大剂量服用上述药物更易诱发 DIDM^[4]。机体因素方面, 如身体质量指数过大、空腹血糖受损、糖耐量异常、糖尿病家族史、血管疾病史和妊娠期糖尿病史等也是诱发 DIDM 的风险因素^[5]。

DIDM 若不及时防控, 不仅会诱发糖尿病并发症, 如糖尿病肾病、眼部疾病、糖尿病足及心脑血管疾病等^[6], 还会诱导药物相关的不良反应, 如他汀类药物诱导的 DIDM 可进一步引发遗忘症和神经损伤等脑部疾病^[7]。目前, 停药是逆转 DIDM 的最佳选择, 但有部分药物, 如糖皮质激素、钙调神经磷酸酶抑制剂和抗精神病药物等临床获益风险比高, 且难以寻找到更适合的替代药物, 其致 DIDM 的不良反应往往难以规避。基于此, 临床上采用常规 2 型糖尿病的治疗方案防控 DIDM, 包括给予食物、运动疗法及常规西药治疗等^[4]。本文综述了近年来 DIDM 发病机制的研究进展, 旨在为 DIDM 的预防

接受日期: 2021-06-01

*** 通信作者:** 张尊建, 教授, 博士生导师;

研究方向: 药物现代仪器分析;

Tel: 025-83271454; **E-mail:** zzj@cpu.edu.cn

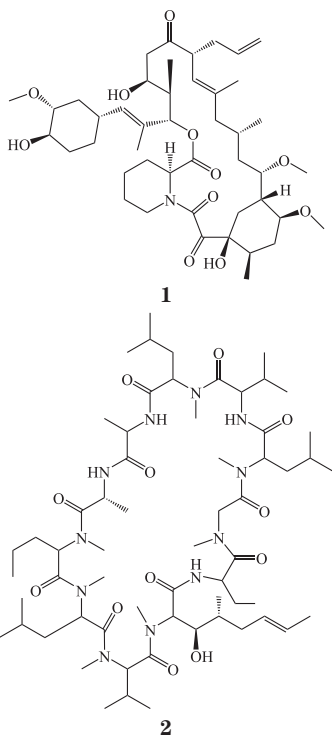
徐杰、王敏贡献等同

与治疗提供参考。

1 导致药源性糖尿病的药物类别

1.1 钙调神经磷酸酶抑制剂

钙调神经磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 是广泛应用于肝、肾等实体器官移植和自身免疫病的免疫抑制剂, 其通过抑制钙调神经磷酸酶与 T 细胞核因子结合, 进而抑制 T 细胞受体信号转导通路及白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 转录发挥作用^[8]。他克莫司 (tacrolimus, **1**) 和环孢素 A (cyclosporin, **2**) 是最为经典的 2 种 CNI, 其中, 他克莫司的抗排斥作用是环孢素 A 的数十至数百倍, 且肝肾功能损伤的发生率显著低于环孢素 A^[9-11]。据统计, CNI 所导致的 DIDM 发病率高达 10%~50%, 已成为此类药物的主要不良反应之一^[12-13]。



研究显示, 胰岛 β 细胞功能障碍以及骨骼肌和脂肪组织的胰岛素抵抗是 CNI 诱发 DIDM 的主要途径^[14]。一方面, CNI 可通过直接或间接作用引起胰岛 β 细胞功能障碍。Drachenberg 等^[15] 研究发现, 他克莫司可致小鼠胰岛 β 细胞形态异常, 包括核包涵体、粗面内质网和高尔基体的池扩张、空泡化、胞质脱颗粒、细胞变性和死亡。CNI 还可直接破坏

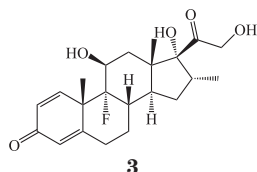
胰岛 β 细胞线粒体^[16-17] 进而引发 DIDM。同时, CNI 对胰岛 β 细胞的间接作用同样不可忽视。磷酸化蛋白激酶 B (phosphorylated protein kinase B, PKB) 介导细胞内重要的信号转导通路, 与胰岛 β 细胞的生长、增殖、分化和凋亡密切相关。胰岛素受体底物 2 (insulin receptor substrate 2, Irs2) 是胰岛素-胰岛素生长因子 1 信号通路的重要调节因子, 可维持胰岛 β 细胞存活并促进其增殖。Soleimanpour 等^[18] 研究发现, 他克莫司可同时下调 PKB 和 Irs2 的表达, 抑制小鼠胰岛 β 细胞增殖; 另一方面, CNI 通过影响骨骼肌和脂肪组织中的葡萄糖摄取或瘦素水平引起胰岛素抵抗。骨骼肌是葡萄糖摄取的主要场所之一, CNI 通过降低葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 在骨骼肌细胞质膜中的表达, 使葡萄糖摄取减少, 引起胰岛素抵抗^[19]。此外, Chakker 等^[20] 研究发现, CNI 还可降低脂肪组织中瘦素受体的表达, 上调瘦素水平, 干扰胰岛素在脂肪细胞中的信号转导、葡萄糖转运, 并抑制骨骼肌糖原的合成, 引起胰岛素抵抗。

1.2 糖皮质激素

糖皮质激素是由肾上腺皮质束状带分泌的一类甾体激素, 包括皮质醇、皮质素和皮质酮等。糖皮质激素应用广泛、作用复杂, 且随剂量不同而不同。生理条件下, 糖皮质激素可调节脂代谢, 保持血糖稳定; 超生理状态下, 具有明显的抗炎、抗免疫和抗休克等作用^[21]。因此, 糖皮质激素在临床上应用非常广泛, 但长期使用或使用不当可导致诸多不良反应, 其中, DIDM 的发生率高达 65%^[3, 22]。

已有研究显示, 糖皮质激素可通过多种途径诱发 DIDM, 包括损伤胰岛 β 细胞功能和引起外周组织胰岛素抵抗等^[23-24]。首先, 糖皮质激素通过抑制胰岛 β 细胞的增殖与发育, 减少胰岛素分泌。Colvin 等^[25] 发现糖皮质激素可直接上调有丝分裂基因-6 (mitotic gene-6, Mig-6) 的表达, 从而抑制胰岛 β 细胞表皮生长因子受体的下游信号, 导致胰岛 β 细胞增殖受损, 胰岛素分泌减少。同时, 胰腺十二指肠同源框 1 基因 (pancreatic duodenal homeobox 1, Pdx1), 又称胰岛素启动基因, 是胰岛 β 细胞形成与成熟的标志分子, 也是胰腺定向发

育成熟过程中最重要的转录因子。Valtat 等^[26]的研究显示, 糖皮质激素通过刺激过氧化物酶体增殖物活化受体- γ 协同刺激因子-1 α (proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 的过表达, 使糖皮质激素受体/PGC-1 α 复合体与 Pdx1 结合, 下调 Pdx1 的表达, 进而抑制胰岛 β 细胞增殖。此外, Ranta 等^[27] 研究发现, 糖皮质激素通过激活钙调神经磷酸酶和皮质类固醇受体诱导胰岛 β 细胞凋亡, 进一步研究显示, 胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类似物 exendin-4 可减轻该效应, 有望成为预防或治疗糖皮质激素诱导 DIDM 的药物。针对地塞米松 (dexamethasone, **3**) 致 DIDM 作用机制的研究发现, 地塞米松通过上调肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 和 IL-6 的水平, 抑制 GLUT4 的表达并升高游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 水平, 进而引起胰岛素抵抗^[28]。

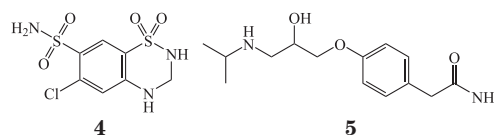


1.3 抗高血压药物

抗高血压药物是通过影响交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和内皮素系统等发挥降压效果的一类物质, 主要包括噻嗪类利尿剂、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂和肾素-血管紧张素系统抑制剂等。与钙通道阻滞剂和肾素-血管紧张素系统抑制剂相比, 噻嗪类利尿剂和 β 受体阻滞剂类降压药物更易诱发 DIDM^[6]。

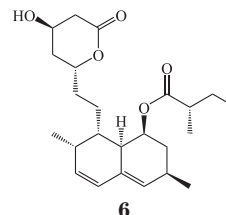
噻嗪类利尿剂, 如氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide, **4**), 主要通过抑制肾远端小管前段和近端小管对氯离子和钠离子的重吸收, 促进远端小管和集合管的 Na^+ - K^+ 交换及 K^+ 分泌, 达到排钠利尿的作用^[29]。胰岛 β 细胞表面的腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 敏感性钾离子通道和 L 型钙离子通道控制胰岛素分泌, 血糖升高使 ATP 敏感性钾离子通道关闭, 胰岛素分泌增加, 而噻嗪类利尿剂增加尿钾流失, 降低血清钾离子水平, 阻断 ATP 敏感性钾离子通道和 L 型钙离子通道关闭, 导致胰岛素分泌减少^[30]。

β 受体阻滞剂, 如阿替洛尔 (atenolol, **5**) 主要通过拮抗交感神经系统的过度激活发挥降压作用^[31]。研究发现此类药物可通过以下 3 种途径诱发 DIDM: 1) 减少胰岛素分泌, 同时阻断 β_2 受体以增强对胰岛素信号转导的拮抗作用, 导致葡萄糖代谢紊乱, 血糖升高^[31]; 2) β_1 受体阻滞剂可减少心脏排血量, β_2 受体阻滞剂可降低外周血流向骨骼肌以及防止外周血管舒张, 两者均可减少外周组织对葡萄糖摄取, 引起胰岛素抵抗^[32]; 3) 造成糖原分解和血脂水平紊乱, 包括三酰甘油 (triglyceride, TG) 水平升高和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平降低, 过量的 TG 在转运贮存过程中会消耗大量的胰岛素, 导致机体胰岛素不足, 血糖升高^[23]。



1.4 调脂及抗动脉粥样硬化药物

3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂 (他汀类药物) 是目前临床应用最广泛的一类调脂及抗动脉粥样硬化药物, 其通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶, 阻断细胞内甲羟戊酸代谢途径, 使胞内胆固醇合成减少, 导致细胞膜表面低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 受体的数量和活性反馈性增加, 减少血清胆固醇, 发挥降脂作用^[17]。近年研究显示, 他汀类药物 (如洛伐他汀, lovastatin, **6**) 诱发 DIDM 的途径主要包括抑制胰岛素分泌和降低胰岛素敏感性。



在抑制胰岛素分泌方面, 降低 GLUT2 的表达、降低辅酶 Q10 的含量和增加 LDL-C 的摄取等是他汀类药物致 DIDM 的主要途径。Mcguire 等^[33] 研究发现, 他汀类药物可降低 GLUT2 的 mRNA 及蛋

白表达, 进而抑制葡萄糖激酶磷酸化, 阻断 ATP 敏感性钾离子通道和电压门钙离子通道介导的信号级联, 使胰岛素分泌减少。辅酶 Q10 是人体内一种重要的抗氧化剂和自由基清除剂, 具有减少氧化应激损伤的作用。他汀类药物通过降低体内辅酶 Q10 的含量, 导致线粒体氧化应激损伤, ATP 合成减少, 从而使胰岛素分泌减少^[34]。Donath 等^[35] 研究显示, 他汀类药物在发挥降脂作用的同时, 也会增加 LDL-C 的摄取, 诱导促炎和促氧化级联反应, 损坏胰岛 β 细胞的结构和功能。此外, 其他研究证实, 他汀类药物还可引发骨骼肌炎症, 造成线粒体功能障碍^[36], 上调内皮型一氧化氮合酶, 促进一氧化氮的生成与利用^[37], 进而损伤胰岛 β 细胞, 影响胰岛素的分泌。

在降低胰岛素敏感性方面, 他汀类药物可通过抑制 HMG-CoA 还原酶活性或体内脂联素合成而诱发 DIDM。Nakata 等^[38] 研究发现, 给予他汀类药物后, HMG-CoA 还原酶活性降低, 类异戊二烯胆固醇前体合成减少, 使 GLUT4 表达降低, 导致葡萄糖摄取减少和胰岛素敏感性降低; 他汀类药物还可降低体内脂联素的合成, 抑制腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 的活性和乙酰辅酶 A 的磷酸化, 导致肌肉组织的葡萄糖摄取减少及肝糖原增生增加, 使胰岛素敏感性降低^[34]。脂联素合成减少还可降低 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 的活性, 阻断其下游信号分子过氧化物酶增殖子活化受体 α (peroxidase proliferator activates receptor, PPAR α) 的活化, 进而抑制肝脏及骨骼肌内脂肪酸氧化, 使胰岛素敏感性降低^[34]。

1.5 抗精神病药物

抗精神病药物主要用于治疗精神障碍, 如精神分裂症和精神病心境障碍等。同时, 此类药物可引起锥体外系反应、自主神经紊乱和内分泌代谢异常等多种不良反应, 而 DIDM 是内分泌代谢异常不良反应中最主要的一种。抗精神病药物可阻断组胺 H₁ 而增加食欲, 并拮抗 5-羟色胺受体降低饱腹感, 导致患者进食量增加。如果长期饮食过量, 易引起肥胖, 从而诱发 DIDM^[39-40]。抗精神病药物还可上

调大鼠脂肪细胞中甾醇调节元件结合蛋白-1 (sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1) 的表达, 上调脂肪酸生物合成相关酶 (如脂肪酸合成酶、乙酰辅酶 A 羧化酶) 的表达, 使脂肪酸合成增加^[41-42], 进而在 mRNA 和蛋白水平降低 GLUT4 的表达, 减少葡萄糖摄取。同时, 脂肪酸合成增加造成的脂肪堆积会导致 TNF- α 水平升高, 进而抑制胰岛素受体磷酸化, 减少胰岛素刺激的葡萄糖摄取, 最终引起胰岛素抵抗^[43-44]。

抗精神病药物中, 奥氮平 (olanzapine, 7) 和氯氮平 (clozapine, 8) 所致 DIDM 发生率最高。研究显示, 使用奥氮平治疗 1 年的患者, 发生 DIDM 的风险是未用药患者的 7.44 倍; 在氯氮平治疗 5 年的患者中, 30% 发生了 DIDM^[45]。除引发胰岛素抵抗外, 两者对胰岛素分泌也有一定影响。奥氮平可降低膜相关的神经氨酸酶-1 (neuraminidase-1, Neu-1) 的活性, 阻断 Neu-1 与 G 蛋白偶联受体神经质 B 的相互作用, 从而抑制成纤维细胞中胰岛素样生长因子-1 受体 (insulin-like growth factor receptor 1, IGF-1R) 的表达和胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) 的磷酸化, 使胰岛素分泌减少^[45]。氯氮平可直接作用于胰岛 β 细胞, 引起 β 细胞损伤与凋亡, 导致胰岛素分泌减少^[46]。此外, Chen 等^[47] 研究发现, 氯氮平诱导的胰岛 β 细胞损伤由线粒体凋亡途径介导, 其受促凋亡蛋白如 Bak、Bax、Bid、Bim、Bcl 等相关死亡启动子和抗凋亡蛋白如 Bcl-2、Bcl-xl、Bcl-w、Mcl-1 等的调控, 促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白的比例改变可诱导细胞色素 C 的释放, 促进凋亡蛋白酶活化因子 / 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-9 (cysteiny l aspartate specific proteinase 9, Caspase-9) 复合物的形成, 导致 Caspase-3 活化, 从而引起胰岛 β 细胞凋亡。

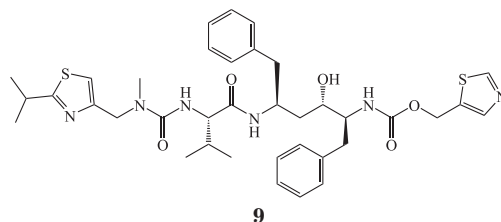
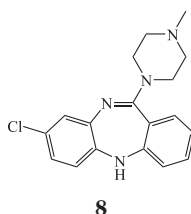
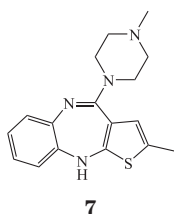
1.6 其他类药物

除上述 5 类药物外, 部分抗肿瘤、抗病毒和抗结核病药物也被报道具有致 DIDM 的不良反应^[48-49]。特异性靶向 IGF-1R 的单克隆抗体通过抑制 IGF-1R 和胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 的表达, 从而阻断磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B,

AKT)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路转导,达到抑制肿瘤细胞生长与增殖的作用,而IGF-1R具有促进胰岛素分泌的功能。此外,IR能够特异性识别血液中的胰岛素并与其结合,介导胰岛素发挥生物功能,如促进外周组织摄取葡萄糖等。长期使用此类药物会抑制胰岛素的分泌与功能,增加DIDM的发生风险^[50]。*L*-天冬酰胺酶在临床上常用于治疗白血病、恶性淋巴瘤等疾病,DIDM是其常见不良反应之一。Ahmad等^[51]研究发现,*L*-天冬酰胺酶引起的胰腺炎可直接损伤胰岛 β 细胞,使胰岛素分泌减少;此外,从结构上看,天冬酰胺是胰岛素的重要组成部分,胰岛素分子中含有3个天冬酰胺基团,*L*-天冬酰胺酶会消耗天冬酰胺,导致底物缺乏

使体内胰岛素合成减少^[52]。

抗病毒药物包括广谱抗病毒药、逆转录酶抑制剂和神经氨酸酶抑制剂等,其对体内葡萄糖稳态具有较大影响。Vyas等^[53]对抗病毒药物利托那韦(ritonavir, **9**)干预的野生型对照小鼠和*GLUT4*基因敲除(G4KO)小鼠的对比研究发现,对照小鼠的葡萄糖耐量、外周胰岛素敏感性和血清瘦素水平均显著降低,而G4KO小鼠未发生上述现象。由此可见,利托那韦是*GLUT4*的可逆非竞争性抑制剂,可直接作用于*GLUT4*而影响葡萄糖稳态。异烟肼是常见的抗结核病药物,通过降低烟酰胺腺嘌呤二核苷酸水平阻断三羧酸循环,并刺激胰高血糖素的分泌,且其代谢产物乙酰肼具有较强的肝毒性,均会影响葡萄糖代谢,致使血糖升高,诱发DIDM^[54]。



2 结语与展望

综上所述,药物进入体内后,一方面可直接损伤胰岛 β 细胞,减少胰岛素的分泌。另一方面,药物进入细胞内,抑制*GLUT4*,影响葡萄糖转运与摄取;下调PKB、Irs2和Pdx1的表达,抑制胰岛 β 细胞的增殖;抑制IGF-1R与IRS-1的磷酸化,使胰岛素分泌减少;抑制脂联素的合成,降低胰岛素敏感性等。越来越多的证据显示,DIDM的发病机制十分复杂,药物可通过作用于不同的代谢酶和转运体

等而影响胰岛素的合成、分泌及作用(见表1),进而导致DIDM。

随着药物毒理学的发展与临床研究的不断深入,新的DIDM发病机制将会不断被揭示,进一步聚焦与发病机制相关信号通路上游的作用靶点,更加科学、准确、精细地阐释DIDM的发生发展过程。相信未来将会有更多、更有效的预防、诊断和治疗DIDM的手段,降低DIDM的发病率或提高其治愈率。

表1 不同药物诱发DIDM的发病机制总结

Table 1 Summary of pathogenesis of different drugs inducing DIDM

药物名称	药物类别	作用靶点及方式	作用结果	参考文献
他克莫司	钙调神经磷酸酶抑制剂	直接作用	胰岛 β 细胞损伤	[16-17]
他克莫司	钙调神经磷酸酶抑制剂	PKB、Irs2	抑制胰岛 β 细胞增殖	[18]
他克莫司	钙调神经磷酸酶抑制剂	GLUT4	胰岛素抵抗	[19]
地塞米松	糖皮质激素	Mig-6、Pdx1	抑制胰岛 β 细胞增殖	[25-26]
地塞米松	糖皮质激素	TNF- α 、IL-6	胰岛素抵抗	[28]
氢氯噻嗪	抗高血压药物	ATP敏感性钾通道	胰岛素分泌减少	[30]
阿替洛尔	抗高血压药物	β_2 受体	胰岛素分泌减少	[31]
洛伐他汀	调脂及抗动脉粥样硬化药物	GLUT2	胰岛素分泌减少	[33]
普伐他汀	调脂及抗动脉粥样硬化药物	AMPK、p38MAPK	胰岛素敏感性降低	[34]
阿托伐他汀	调脂及抗动脉粥样硬化药物	一氧化氮合酶	胰岛 β 细胞损伤	[37]

续表 1

药物名称	药物类别	作用靶点及方式	作用结果	参考文献
奥氮平	抗精神病药物	Neu-1	胰岛素分泌减少	[45]
氯氮平	抗精神病药物	直接作用	胰岛β细胞损伤	[46]
L-天冬酰胺酶	抗肿瘤药物	直接作用	胰岛β细胞损伤	[51]
利托那韦	抗病毒药物	GLUT4	胰岛素敏感性降低	[53]
异烟肼	抗结核病药物	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	胰岛素敏感性降低	[54]

PKB: phosphorylated protein kinase B (磷酸化蛋白激酶 B); Irs2: insulin receptor substrate 2 (胰岛素受体底物 2); GLUT4: glucose transporter 4 (葡萄糖转运体 4); Mig-6: mitotic gene-6 (有丝分裂-6 基因蛋白); Pdx1: pancreatic duodenal homeobox 1 (胰十二指肠同源框 1 基因蛋白); TNF- α : tumor necrosis factor α (肿瘤坏死因子- α); IL-6: interleukin-2 (白细胞介素-6); ATP: adenosine triphosphate (腺苷三磷酸); GLUT2: glucose transporter 2 (葡萄糖转运体 2); AMPK: adenosine monophosphate activated protein kinase (腺苷酸活化蛋白激酶); p38MAPK: p38 mitogen-activated protein kinase (p38 丝裂原活化蛋白激酶); Neu-1: neuraminidase-1 (神经氨酸酶-1)。

[参考文献]

- Williams H E, Howell C R, Chemaitilly W, et al. Diabetes mellitus among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study[J]. *Cancer*, 2020, 126(4): 870-878.
- Latek D, Rutkowska E, Niewieczermal S, et al. Drug-induced diabetes type 2: *in silico* study involving class B GPCRs[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e0208892[2021-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334951/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0208892.
- Liu M Z, He H Y, Luo J Q, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes: pharmacogenomics perspectives[J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(7): 725-736.
- Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes[J]. *Drug Saf*, 2015, 38(12): 1153-1168.
- 顾宇虹, 宁海宁, 王金华, 等. 他汀类药物致新发糖尿病的危险因素、病理机制及防治措施研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(2): 244-251.
- Pechlivani N, Ajjan R A. Thrombosis and vascular inflammation in diabetes: mechanisms and potential therapeutic targets[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 1[2021-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5780411>. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00001.
- Chu C S, Tseng P T, Stubbs B, et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5804[2021-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895617/>. DOI: 10.1038/s41598-018-24248-8.
- Malakasioti G, Iancu D, Tullus K. Calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene mutations: a systematic review[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(6):1353-1364.
- Shiraishi Y, Amiya E, Hatano M, et al. Impact of tacrolimus versus cyclosporin A on renal function during the first year after heart transplant[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(4): 1842-1849.
- Weng L C, Chiang Y J, Lin M H, et al. Association between use of FK506 and prevalence of post-transplantation diabetes mellitus in kidney transplant patients[J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(2): 529-531.
- Yao B, Chen X, Shen F X, et al. The incidence of posttransplantation diabetes mellitus during follow-up in kidney transplant recipients and relationship to Fok1 vitamin D receptor polymorphism[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(1): 194-196.
- Xia M C, Yang H, Tong X N, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(1): 109-122.
- Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz M J, et al. New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(1): 181-188.
- Chakker A, Kudva Y, Kaplan B. Calcineurin inhibitors: pharmacologic mechanisms impacting both insulin resistance and insulin secretion leading to glucose dysregulation and diabetes mellitus[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(1): 114-120.
- Drachenberg C B, Klassen D K, Weir M R, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation[J]. *Transplantation*, 1999, 68(3): 396-402.
- Imatoh T, Sai K, Hori K, et al. Development of a novel algorithm for detecting glucocorticoid-induced diabetes mellitus using a medical information database[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(2): 215-220.
- Yandrapalli S, Malik A, Guber K, et al. Statins and the potential for

- higher diabetes mellitus risk[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(9): 825–830.
- [18] Soleimanpour S A, Crutchlow M F, Ferrari A M, *et al.* Calcineurin signaling regulates human islet β -cell survival[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(51): 40050–40059.
- [19] Chakkerla H A, Mandarino L J. Calcineurin inhibition and new-onset diabetes mellitus after transplantation[J]. *Transplantation*, 2013, 95(5): 647–652.
- [20] Chakkerla H A, Kudva Y, Kaplan B. Calcineurin inhibitors: pharmacologic mechanisms impacting both insulin resistance and insulin secretion leading to glucose dysregulation and diabetes mellitus[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(1): 114–120.
- [21] Suh S, Park M K. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2017, 32(2): 180–189.
- [22] 刘景龙, 张汝学, 贾正平. HPA 轴与 2 型糖尿病的关系[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2008, 28(6): 407–409.
- [23] Rizos C V, Elisaf M S. Antihypertensive drugs and glucose metabolism[J]. *World J Cardiol*, 2014, 6(7): 517–530.
- [24] Patel R, Magomedova L, Tsai R, *et al.* Separating the anti-inflammatory and diabetogenic effects of glucocorticoids through LXR β antagonism[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(4): 1034–1047.
- [25] Colvin E S, Ma H Y, Chen Y C, *et al.* Glucocorticoid-induced suppression of β -cell proliferation is mediated by Mig6[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(3): 1039–1046.
- [26] Valtat B, Riveline J P, Zhang P, *et al.* Fetal PGC-1 α overexpression programs adult pancreatic β -cell dysfunction[J]. *Diabetes*, 2013, 62(4): 1206–1216.
- [27] Ranta F, Avram D, Berchtold S, *et al.* Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exendin-4[J]. *Diabetes*, 2006, 55(5): 1380–1390.
- [28] Olufunto B O, Anoka N A, Olufunmilayo O M, *et al.* Insulin resistance and depressed cardiac G6PD activity induced by glucocorticoid exposure during pregnancy are attenuated by maternal estrogen-progestin therapy[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 79: 103423[2021-06-01]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668920300995?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.etap.2020.103423.
- [29] Rapoport R M, Soleimani M. Mechanism of thiazide diuretic arterial pressure reduction: the search continues[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 815[2021-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6730501/>. DOI: 10.3389/fphar.2019.00815.
- [30] Duarte J D, Cooper-DeHoff R M. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8(6): 793–802.
- [31] Padmanabhan S. Antihypertensive pharmacogenetics: missed opportunity[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(10): 2007–2009.
- [32] Liou Y S, Chen H Y, Tien L, *et al.* Antihypertensive drug use and new-onset diabetes in female patients with coronary artery disease: a population-based longitudinal cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(36): e1495[2021-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616628/>. DOI: 10.1097/MD.0000000000001495.
- [33] McGuire T F, Xu X Q, Corey S J, *et al.* Lovastatin disrupts early events in insulin signaling: a potential mechanism of lovastatin's anti-mitogenic activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 204(1): 399–406.
- [34] Chan D C, Pang J, Watts G F. Pathogenesis and management of the diabetogenic effect of statins: a role for adiponectin and coenzyme Q10[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(1): 472[2021-06-01]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11883-014-0472-7>. DOI: 10.1007/s11883-014-0472-7.
- [35] Donath M Y, Böni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, *et al.* Islet inflammation impairs the pancreatic β -cell in type 2 diabetes[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2009, 24(6): 325–331.
- [36] Sirvent P, Fabre O, Bordenave S, *et al.* Muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling impairment in patients treated with statins[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 259(2): 263–268.
- [37] Laufs U, La Fata V, Plutzky J, *et al.* Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors[J]. *Circulation*, 1998, 97(12): 1129–1135.
- [38] Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, *et al.* Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(8): 1881–1892.
- [39] Giskes K, van Lenthe F, Avendano-Pabon M, *et al.* A systematic review of environmental factors and obesogenic dietary intakes among adults: are we getting closer to understanding obesogenic environments[J]. *Obes Rev*, 2011, 12(5): e95–e106.

- [40] Grajales D, Ferreira V, Valverde Á M. Second-generation antipsychotics and dysregulation of glucose metabolism: beyond weight gain[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1336[2021-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6912706/>. DOI: 10.3390/cells8111336.
- [41] Kristiana I, Sharpe L J, Catts V S, *et al.* Antipsychotic drugs upregulate lipogenic gene expression by disrupting intracellular trafficking of lipoprotein-derived cholesterol[J]. *Pharmacogenomics J*, 2010, 10(5): 396–407.
- [42] Laouressergues E, Staels B, Valeille K, *et al.* Antipsychotic drug action on SREBPs-related lipogenesis and cholesterologenesis in primary rat hepatocytes[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2010, 381(5): 427–439.
- [43] Verma S, Hussain M E. Obesity and diabetes: an update[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(1): 73–79.
- [44] Liu X M, Wu Z X, Lian J M, *et al.* Time-dependent changes and potential mechanisms of glucose-lipid metabolic disorders associated with chronic clozapine or olanzapine treatment in rats[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2762[2021-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5459828/>. DOI: 10.1038/s41598-017-02884-w.
- [45] Alghamdi F, Guo M, Abdulkhalek S, *et al.* A novel insulin receptor-signaling platform and its link to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(6): 1355–1368.
- [46] Ozasa R, Okada T, Nadanaka S, *et al.* The antipsychotic olanzapine induces apoptosis in insulin-secreting pancreatic β cells by blocking PERK-mediated translational attenuation[J]. *Cell Struct Funct*, 2013, 38(2):183–195.
- [47] Chen J Z, Shao R F, Zhang X D, *et al.* Applications of nanotechnology for melanoma treatment, diagnosis, and theranostics[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8(1): 2677–2688.
- [48] Srivastava S P, Goodwin J E. Cancer biology and prevention in diabetes[J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1380[2021-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7349292/>. DOI: 10.3390/cells9061380.
- [49] Takeno A, Kanazawa I, Morita M, *et al.* A case report of fulminant type 1 diabetes mellitus associated with drug-induced hypersensitivity syndrome in an elderly patient with coxsackie B4 virus infection and human leukocyte antigen-A24 haplotype[J]. *Endocr J*, 2018, 65(1): 129–132.
- [50] Shah R R. Hyperglycaemia induced by novel anticancer agents: an undesirable complication or a potential therapeutic opportunity[J]. *Drug Saf*, 2017, 40(3): 211–228.
- [51] Ahmad M H, Shafiq I. Diabetic ketoacidosis following PEG-asparaginase therapy[J/OL]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018, 2018(1): 18–64[2021-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6215938/>. DOI: 10.1530/EDM-18-0064.
- [52] Quintanilla-Flores D L, Flores-Caballero M Á, Rodríguez-Gutiérrez R, *et al.* Acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis following L-asparaginase/prednisone therapy in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Case Rep Oncol Med*, 2014, 2014: 139169[2021-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3970348/>. DOI: 10.1155/2014/139169.
- [53] Vyas A K, Koster J C, Tzekov A, *et al.* Effects of the HIV protease inhibitor ritonavir on GLUT4 knock-out mice[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(47): 36395–36400.
- [54] Sridhar A, Sandeep Y, Krishnakishore C, *et al.* Fatal poisoning by isoniazid and rifampicin[J]. *Indian J Nephrol*, 2012, 22(5): 385–387.



[专家介绍] 张尊建: 博士、教授、博导。中国药科大学药物质量与安全预警教育部重点实验室主任, 国家药典委员会委员, 世界中联网络药理学专业委员会副会长、中国药理学学会网络药理学专业委员会常务委员、中国药学会药物分析专业委员会委员, 国家精品课程《药物分析》课程负责人、江苏省优秀教学团队“药物分析课程教学团队”带头人。主要从事药物的体内外质量分析与评价、药物代谢组学和药物分析毒理学研究, 发表学术论文 270 余篇, 其中 SCI 论文 180 余篇。