

# 医学参考报

## 内分泌学专刊

Endocrinology and Metabolism

第四期 NO.04

### 干细胞治疗糖尿病最新研究进展

山东大学齐鲁医院内分泌科 赵汝星 刘福强 王令舒 郭星宏 宋佳 徐明月 冯瑞颖 陈军 侯新国 陈丽

#### 专家简介



陈丽 教授

山东大学齐鲁医院内分泌科学术带头人，二级教授，博士研究生导师。现任山东大学内分泌与代谢研究所所长，山东大学干细胞研究中心副主任，先后被评为山东省卫生系统杰出学科带头人，山东省泰山产业领军人才，山东大学杰出学科带头人，山东大学杰出医学专家。

兼任中华医学会糖尿病学分会副主任委员，中国医师协会内分泌代谢再生医学专业委员会主任委员，中国老年学和老年医学学会基层慢病防治管理分会副主任委员，中国女医师协会糖尿病专业委员会副主任委员，中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会副主任委员，山东省医学会糖尿病学会主任委员，山东省医学会慢性病管理多学科联合委员会主任委员。参与中华医学会糖尿病学分会糖尿病指南、糖尿病营养指南等多项指南及卫生健康委员会多个行业标准的制定与修订。

从事内分泌代谢疾病的临床诊疗及科研工作40年。在糖尿病再生治疗领域一直走在国际前沿，在国内率先开展糖尿病自体干细胞移植治疗，主持发布了我国首个《干细胞治疗糖尿病的立场声明》，引领全国在该领域展开合作与研究，并在国际上创新性地提出干细胞治疗的旁分泌机制学说，获“中国胰岛素分泌研究终身成就”奖；同时，积极开展糖尿病与肥胖等代谢性疾病的发病机制研究，相关文章在Nature主刊发表，研究成果获评《中国2021年度重要医学进展》；在慢病防治领域，不仅主持开展了山东省近10年内3次代谢性疾病的大型流行病学调查，还领衔山东省政府推动的“三高共管、六病同防”临床专家团队，主编“三高共管、六病同防”诊疗路径与一体化服务指南，积极探索实践慢病管理新模式。

共承担各类课题50余项，其中科技部科技支撑项目2项，国家重点研发计划项目2项，科技部“863”项目1项，国家自然科学基金面上项目4项。目前担任《中华糖尿病杂志》副总编辑，以第一或通讯作者在Nature、Diabetes、Metabolism等杂志发表学术论文300余篇，其中SCI收录93篇，主编学术著作2部，获山东省科技进步二等奖3项，三等奖2项。

历年培养研究生160名，包括博士研究生60名，博士后5名，与美国耶鲁大学、梅奥医学中心，美国贝勒医学院、美国佛罗里达大学、澳大利亚悉尼大学等知名院校建立友好合作关系。

近年来，糖尿病发病率逐年上升，其本身及并发症严重影响人类的生活质量，给社会和家庭带来沉重的经济负担。传统的口服降糖药物和胰岛素治疗效果有限，而且产生无法避免的副作用，以干细胞为代表的再生治疗引起广泛关注。干细胞包括多种来源，例如胚胎干细胞（embryonic stem cells, ESCs）、诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cells, iPSCs）及间充质干细胞（mesenchymal stem cells, MSCs）等，对1型糖尿病（type 1 diabetes mellitus, T1DM）、2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）及并发症可发挥良好的治疗作用。本文主要针对干细胞的定向分化、对糖尿病及并发症治疗的新发现，以及干细胞预处理的最新进展进行综述。

#### 一、干细胞对糖尿病及并发症的治疗作用及机制

##### 1. 干细胞定向分化对糖尿病的治疗

胰岛移植是糖尿病的一种有效治疗方法，但因供体数量少、胰岛植入不良、终身免疫抑制等因素使其无法成为治疗的优选，探究其替代方案势在必行。干细胞由于具有多重分化和自我更新的潜力，可以分化成所有细胞类型，包括产生胰岛素的细胞。因此可以使用转录因子、miRNA、细胞因子、小分子和组织工程对各种干细胞进行细胞重编程，产生新的β细胞，以解决供体短缺、免疫排斥等问题，为糖尿病患者带来福音。

获得胰岛β细胞的常规方法是诱导多能干细胞的分级分化来模拟内分泌细胞的胚胎发育阶段。早在2006年，Novocell公司（现为ViaCyte公司）的科学家率先报告了一项诱导人类胚胎干细胞分化为未成熟胰腺内胚层细胞的多阶段方案，这些细胞在移植到动物模型后能进一步成熟并具有完全的功能。此后，多种优化诱导方案被陆续研发出，如Vakilian等人的分化方案获得的干细胞衍生的β样细胞可显著表达主要的内分泌细胞特异性标志物，特别是β细胞标志物。然而，胚胎干细胞分化的胰岛移植在非人灵长类动物及临床中的评估较少。最近一项研究中，Du等人将人类化学诱导多能干细胞来源的胰岛输注到患有糖尿病的猕猴体内，可有效恢复内源性胰岛素分泌并改善血糖控制，这项研究证实了干细胞来源的胰岛在临床治疗糖尿病的可行性。更值得关注的是，Ramzy等人及Shapiro等人首次开展了1/2期临床研究，首先将iPSCs衍生的胰腺内胚层细胞装配于无免疫保护的大胶囊装置中，其允许细胞直接血管化，然后将其植入T1DM患者皮下。植入后患者的空腹C肽和葡萄糖刺激后C肽水平增加，与免疫抑制相关的T细胞数量增加。与此同时，国内也逐步开展干细胞来源的胰岛移植治疗T1DM的相关研究。2021年，上海长征医院成功完成世界首例糖尿病患者自体再生胰岛的移植治疗，治疗后患者已完全脱离胰岛素治疗，无低血糖发生，术后糖耐量及C肽释放实验证实患者的自身胰岛功能恢复至正常水平，期间未发生明显不良反应。

除了ESCs和iPSCs之外，某些MSCs也可经诱导分化为胰岛β细胞。本团队前期研究发现，MSCs可定向归巢到受损胰岛并分化为胰岛β细胞，降低受体大鼠的血糖水平。来自糖尿病患者的BM-MSCs在一定的体外条件下也可以分化为功能性胰岛素分泌细胞。Eydiian等人分离人脂肪和骨髓组织的间充质干细胞，并促进其在体外扩增和分化为具有胰腺内分泌表型的功能性β-胰岛细胞，但脂肪干细胞由于其更高的效力可能是治疗糖尿病的更好选择。Mo等人则探究了月经血来源的MSCs、人脐带MSC（human umbilical cord-derived MSCs, hUC-MSCs）和牙髓MSCs三种类型的MSCs在体外分化成胰岛β样细胞的能力，结果表明，月经血MSC在体外分化成胰岛β样细胞的能力更强，因此可能是治疗T1DM的合适细胞来源。

##### 2. MSCs对糖尿病及并发症的直接治疗作用

干细胞不仅可以通过分化为具有分泌功能的胰岛细胞发挥治疗作用，越来越多的研究发现，MSCs在糖尿病及多种并发症中直接发挥良好的治疗效果。与iPSCs定向分化为胰岛β细胞不同，MSCs主要通过细胞间相互作用，例如分泌外泌体和某些重要的细胞因子发挥作用。

在啮齿类动物中，MSCs可改善T1DM糖尿病大鼠的血糖和胰岛功能。有研究发现，与富含血小板的血浆相比，骨髓MSC（bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs）治疗更可增加胰岛细胞

下转第2版▶

#### 执行主编简介



侯新国 教授

山东大学齐鲁医院内分泌科主任，主任医师，博士研究生导师，山东大学杰出青年医师，山东大学齐鲁医学院内科学系主任，山东大学第二医院副院长（挂职）；兼任中华医学会内分泌分会委员、中华医学会糖尿病分会胰岛调控与再生医学组组长、中国预防医学会糖尿病专业委员会委员、山东省医学会糖尿病分会副主任委员、山东省医师协会内分泌科医师分会副主任委员，《中华糖尿病杂志》及Diabetes Care中文版通讯编委等学术职务。在糖尿病、肥胖及其并发症的临床、基础研究及数字医学医工交叉方向开展了大量开创性工作。目前在国内外期刊发表文章150余篇，其中以第一/通讯作者在包括Nature等国际高水平期刊发表文章30篇，主持国家自然科学基金项目等课题8项，主编论著1部，参编参译论著5部。获山东省科技进步奖3项，山东省教育厅科研奖励2项。2020荣获山东省抗击新冠肺炎先进个人及全国第四届“白求恩式好医生”荣誉称号。

近年来，在学校、医院和兄弟单位的支持帮助下，在专业学术带头人陈丽教授的引领下，团队凝心聚力、踔厉前行，取得了长足的进步。未来，我们将一如既往地秉承“医道从德，术业求精”的院训，与全国同道相向而行，共同努力，进一步提高学科建设水平、提高诊疗能力、改善服务质量，更好地为我国广大人民群众的健康保驾护航。

#### 导读

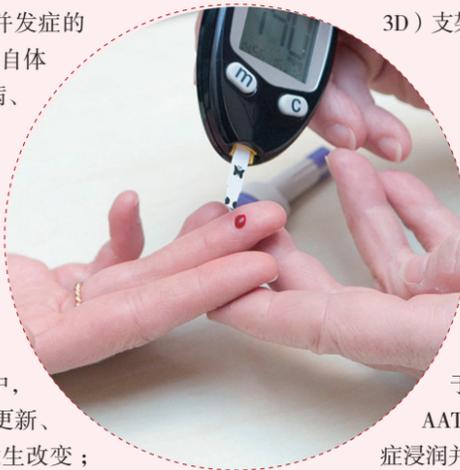
- 生长激素替代治疗是否安全 **3**版
- 新冠疫苗对甲状腺有影响吗 **5**版
- 糖尿病患者糖化血红蛋白不高之谜 **7**版

## ◀ 上接第1版

数量、胰岛直径和酶原颗粒数量,在治疗T1DM方面比血浆更有效。Rhew等人将脂肪MSC(adipose tissue-derived mesenchymal stem cells, ADMSCs)输注到患有胰岛素依赖性糖尿病的犬体内,犬的食欲、多尿和烦渴症状,以及HbA1c和胰岛功能均得到改善。Lu等人开展了一项关于T1DM同种异体hUC-MSCs移植的开放平行对照临床研究,随访1年后,MSCs治疗组40.7%的受试者达到主要终点,明显高于对照组;在成年发病的T1DM患者中,MSCs治疗组的餐后C肽变化显著高于对照组。

在T2DM动物模型中,MSCs治疗不仅可以通过逆转 $\beta$ 细胞去分化、促进 $\beta$ 细胞再生、促进 $\alpha$ 细胞向 $\beta$ 细胞的转化维持葡萄糖稳态,而且可改善骨骼肌葡萄糖摄取及脂肪细胞的胰岛素抵抗。本团队进一步的机制研究表明,旁分泌信号在MSCs发挥改善作用的地位举足轻重。BM-MSCs不仅可通过旁分泌效应促进残存胰岛 $\beta$ 细胞的自我复制和调控胰岛 $\beta$ 细胞功能,而且可通过旁分泌抑制iNOS-NO信号通路改善胰岛细胞的氧化损伤。另有研究将人类脱落乳牙的干细胞输注到T2DM患者中,发现其可以安全有效地改善T2DM患者糖代谢和胰岛功能。同时,MSCs治疗也已用于T2DM的临床研究。Li Zang等人评估了hUC-MSCs在中国成年T2DM患者中的疗效和安全性,hUC-MSCs组的日胰岛素用量降低 $\geq 50\%$ 的患者百分比显著高于安慰剂组,HbA1c水平下降达1.31%,葡萄糖输注率显著增加。

在糖尿病并发症方面,MSCs或外泌体干预不仅可以通过减少细胞凋亡、减轻炎症改善糖尿病肾病和视网膜病变,而且可通过促进缺血组织修复和新生血管生成加速伤口愈合。Wu等人进行了一项关于T1DM慢性并发症的随访8年试验性随机对照临床研究,结果表明脐带血MSC和自体骨髓单核细胞联合移植后可以显著降低T1DM患者糖尿病肾病、糖尿病性周围神经病变及糖尿病性视网膜病变的发病率,并且减少了糖尿病慢性并发症的发生。此外,MSCs也可有效改善糖尿病性内皮细胞损伤、心肌病变和骨质疏松症。



## 二、干细胞预处理对其治疗效果的影响

## 1. 环境对干细胞活性及治疗效果的影响

干细胞的活性及治疗效果极易受到高糖、高脂、某些激素、体外培养环境等的影响。研究发现,在T1DM环境中,BM-MSCs由于受到病理细胞因子/趋化因子的影响,其自我更新、氧化状态、旁分泌活性、细胞内 $Ca^{2+}$ 反应和迁移等方面均发生改变;T1DM患者ADMSCs所分泌的外泌体数量减少,功能减退。同样,T2DM的病程也可改变自体BM-MSCs的移植疗效;在高脂饮食大鼠中,血清CXCL2水平持续升高,可导致BM-MSCs功能障碍。在T2DM环境中,ADMSCs的免疫调节特性改变,并向促炎表型转变,这可能抑制其自体治疗的应用。此外,在某些其他疾病例如库欣综合征中,持续高水平的糖皮质激素也可损伤间充质干细胞,导致其胰岛素抵抗和脂质分解受损。更有趣的是,Šimoliūnas等人发现,干细胞生长环境的表面硬度也可影响其功能,他们发现牙龈MSCs对氧化应激的敏感性取决于细胞生长的表面硬度,其中涉及丝裂原活化蛋白激酶ERK、JNK和p38的活性与表达改变。

## 2. 药物、生物材料对干细胞治疗效果的改善作用

干细胞的活性不仅易受周围环境的影响,而且在体外培养过程中易出现复制性衰老的现象,这些缺点限制了干细胞的基础与临床应用。研究表明,某些药物、生长因子及生物材料的应用等可改善干细胞活力,以增强其在糖尿病及并发症中的治疗效果。研究发现,经典降糖药二甲双胍不仅可以抑制高糖诱导的细胞应激,恢复MSCs的增殖和迁移能力,而且可以减少ADMSCs在体外长期培养出现的复制性衰老、细胞死亡及功能损伤。在早发型糖尿病肾病大鼠中,GLP-1(glucagon-like peptide 1)类似物艾塞那肽可增强ADMSCs的肾脏保护能力。某些抗氧化剂如N-乙酰半胱氨酸等,可降低T2DM小鼠体内的氧化应激水平,改善MSCs功能;白藜芦醇则可通过促进MSCs细胞外囊泡中microRNA-129表达来下调TRAF6(tumor necrosis factor receptor-related factor 6)水平,提高血管内皮细胞的增殖、迁移和血管形成能力,加速T1DM伤口愈合。褪黑素是一种天然激素,通过松果体产生和

释放,调节昼夜节律,同时能够抑制衰老和炎症。Aierken等人T2DM小鼠模型中发现,褪黑素通过与MT1和MT2受体结合激活PI3K/AKT信号通路,从而增加hUC-MSCs的增殖和迁移,提高hUC-MSCs的疗效。另有研究发现,褪黑素预处理的MSCs也可改善T1DM大鼠的胰岛细胞损伤及认知功能。此外,某些生物因子也可改善MSCs的治疗作用,例如神经生长因子(nerve growth factor, NGF)可能通过保护细胞和促进MSCs向免疫抑制型转化来增强MSCs对糖尿病牙周炎的治疗作用;IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 预处理的hUC-MSCs可增加抗炎因子产生,抑制促炎细胞因子分泌,从而对T1DM产生良好的治疗效果。本团队前期研究发现,大鼠胰腺提取物(RPE)可促进MSCs分泌IGF-1、VEGF和bFGF等细胞因子,RPE处理的MSCs可显著降低T1DM糖尿病大鼠的血糖水平。

MSCs在促进糖尿病伤口愈合方面发挥良好的治疗效果,而与新型生物材料的联合使用更加凸显其优势所在。Gao等人利用LPS/IFN- $\gamma$ 活化的巨噬细胞细胞膜制备了PLGA(poly-lactic-co-glycolic acid)纳米纤维(RAW264.7 cell derived membrane, RCM)。在糖尿病伤口模型中,负载有BM-MSCs的RCM纤维可原位免疫刺激BM-MSCs,进而促进上皮再生、胶原蛋白重塑和血管生成,加速伤口愈合。Ren等人则利用绿藻硫化多糖、壳聚糖、多巴胺和银纳米粒子制备了一种基于天然多糖的水凝胶基质(UC-DPA-Ag水凝胶)。负载hUC-MSCs的UC-DPA-Ag水凝胶具有足够的机械性能、溶胀能力、黏附性、抗氧化、抗菌能力及促进细胞增殖和迁移的能力,加速T2DM小鼠伤口愈合。此外,另有研究发现,蚕丝/明胶纳米纤维支架的微环境可促进hUC-MSCs向胰岛样细胞增殖分化,hUC-MSCs结合三维(three-dimensional, 3D)支架应用被认为是一种治疗糖尿病的有效方法。

## 3. 基因修饰对干细胞治疗效果的调控

除了药物、生物材料等外界物质的应用可改善干细胞的治疗效果,通过基因修饰调控MSCs自身重要信号因子的表达也可增强其在糖尿病及并发症中的治疗效果。Zhang等人利用GLP-1类似物Exendin-4对MSCs进行了基因修饰(MSC-Ex-4),MSC-Ex-4通过分泌IGFBP2和APOM,促进 $\beta$ 细胞再生、修复和肝脏胰岛素敏感性。另有研究发现,过表达FGF21和GLP-1的ADMSCs可有效改善T2DM小鼠的血糖和脂质代谢。免疫调节是MSCs治疗T1DM的关键机制。基于AAT( $\alpha$ -1 antitrypsin)的抗炎作用,Song等人构建了过表达AAT的MSCs,AAT-MSCs显著抑制了非肥胖糖尿病小鼠的胰岛炎症浸润并延迟了糖尿病的发作,在预防T1DM发病方面具有持续的功效。

TIMP-1(tissue inhibitors of matrix metalloproteinase-1)过表达的hUC-MSCs可明显提高STZ诱导糖尿病小鼠的胰岛存活率,同时可增加免疫因子的分泌,在糖尿病中显示出很强的保护作用。

基因修饰在MSCs治疗糖尿病并发症方面也发挥重要作用。microRNA-146a-5p修饰的hUC-MSCs可通过促进M2巨噬细胞极化增强对大鼠糖尿病肾病的保护作用;过表达miR-126的ADMSCs可以通过下调SPRED1和PIK3R2并增加血管生成细胞因子的分泌来延长MSCs的存活时间,从而成为治疗糖尿病严重肢体缺血的有效方法。Kuang等人则发现,CCR2过表达的MSC可显著提高MSCs向糖尿病小鼠受伤部位和肺的归巢效率,并抑制单核细胞浸润,重塑巨噬细胞炎症特性,促进调节性T细胞在损伤部位的积累,并通过肺和脾重塑全身免疫反应。这些发现为探索基因工程化的MSCs促进糖尿病及并发症提供了新策略。

## 三、总结与展望

干细胞包括多种细胞类型,例如ESCs、iPSCs和MSCs等,它们不仅可通过定向分化为有功能的胰岛 $\beta$ 细胞对糖尿病发挥良好的治疗效果,而且可通过直接作用或旁分泌作用对糖尿病及各类并发症产生良好的改善作用。然而,作为再生治疗应用最广泛的细胞类型,MSCs在体外培养容易发生复制性衰老,体内极易受到高糖、高脂、激素等多种因素影响,导致治疗效果不理想。因此,通过改善其活性的药物和生物材料,以及基因修饰等途径对干细胞进行预处理,从而增强其治疗效果具有较强的临床意义和应用价值。

## 医学参考报

## 内 分 泌 学 专 刊

理事长兼总编辑: 巴德年  
社 长: 魏海明  
副理事长: 曹雪涛等  
副社长: 吕春雷  
理事会秘书长: 周 赞  
副社长: 周 赞

社 址: 北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403  
邮 编: 100055  
总 机: 010-63265066  
网 址: www.yxckb.com

主 编: 郭立新  
副 主 编: (按姓氏笔画排序)  
杨 涛 肖新华 陈莉明 单忠艳 洪天配 秦贵军  
夏维波 姬秋和  
常 务 编 委: (按姓氏笔画排序)  
匡洪宇 向光大 刘 静 杜建玲 李玉秀 李全民  
李启富 徐 勇 冀京涛 潘 琦 薛耀明  
编 委: (按姓氏笔画排序)  
王 广 王 清 王颜刚 叶山东 冉兴无 邝 建  
巩纯秀 向 菲 刘建英 孙亚东 李 军 李红(副)  
李 玲 李 霞 李冬梅 李益明 杨 静 杨丽辉  
肖建中 沈 洁 张 波 张 梅 张俊清 张惠莉  
陆颖理 陈 宏 陈开宁 陈树春 周嘉强 赵 冬  
袁慧娟 徐向进 徐 静 章 秋 梁瑜祯 谢晓敏

## 内分泌学专刊第一届青年编辑委员会

主任编委: 郭立新  
副主任编委: 潘 琦  
青年编委: (按姓氏笔画排序)  
于 珮 王海宁 申 晶 权金星 吕朝晖 任路平  
全会标 刘 煜 关海霞 沈云峰 张化冰 陈晓平  
武晓泓 林夏鸿 胡 吉 侯新国 袁戈恒 袁明霞  
徐玉善 高 凌 陶 红 鹿 斌 蒋 升 蔡晓凌

编辑部主任: 潘 琦  
编 辑: 张化冰 王海宁 于 洋  
学术发展部: 吕朝晖 袁戈恒

## 生长激素替代治疗是否安全

【据《JCEM》2022年6月报道】题：生长激素替代治疗成人生长激素缺乏症是否安全（美国加州洛杉矶 Cedars-Sinai 医疗中心医学系 作者 Shlomo Melmed 等）

成人生长激素缺乏症（AGHD）是与垂体功能减退相关的一种特殊疾病，常由成年后垂体和（或）下丘脑分泌受损导致，此外儿童时期起病的生长激素缺乏症也会在患儿成年后持续存在。

成人生长激素缺乏症的临床特征包括向心性肥胖、肌肉量减轻、骨质疏松、脂质紊乱、心血管功能障碍、生活质量下降和心理障碍。但因为这些症

状并不特异，在没有生长激素缺乏的成人中也常会出现，因此在诊断相对罕见的成人生长激素缺乏时不能仅依靠上述症状，而应该通过一系列严格的实验室检查进行诊断。内分泌医生在治疗成人生长激素缺乏症时，通常给予患者生长激素替代治疗，剂量为 0.15 ~ 0.3 mg/d，对于年轻女性甚至还要增加剂量。给予恰当剂量的重组人生长激素替代治疗可以改善患者肌肉质量下降、逆转中心性肥胖和相关的代谢功能障碍、改善或防治骨质疏松症、提高生活质量，并可能逆转不良死亡率。

与此同时，多项研究也报

道了生长激素的副作用，包括水钠潴留、水肿、腕管综合征、高血糖、关节痛、肌痛、感觉异常、房颤、头痛和睡眠呼吸暂停，以及甲状腺和（或）肾上腺功能障碍。

在一项分析研究中，对接受长达 18.3 年治疗的 15 809 名成人生长激素缺乏症的患者进行了登记以评估生长激素替代治疗的长期安全性。与先前的流行病学研究一致，他们报道 60% 的成年生长激素缺乏症患者有潜在的垂体或下丘脑肿瘤，几乎 70% 的患者有 2 种或 2 种以上其他的垂体缺陷，并有激素替代需求。

在 18.8% 的患者中观察

到生长激素相关不良事件，主要与水钠潴留有关，可能与 IGF-1 水平相关，并且在开始治疗的第一年内更为显著。总的来说，生长激素相关不良事件的发生率与患者年龄大于 45 岁、患有垂体或下丘脑肿瘤、患有成年期获得性生长激素缺乏症显著相关，而与儿童期发作的生长激素缺乏症无关。脂质和糖代谢没有明显变化，心肌梗死（0.5%）和卒中（0.8%）的发生率没有显著高于预期。癌症发病率与较高的 IGF-1 水平相关，但生理剂量替代生长激素不会诱发新的肿瘤。

成人生长激素缺乏症管理中特别关注的是生长激素替代

治疗对垂体腺瘤生长的潜在影响。令人欣慰的是，该研究中垂体腺瘤的复发率（2.7%），与该病的自然复发率无明显差异。总体而言，观察期间的死亡率（3.8%）主要归因于肿瘤、心血管疾病、感染和卒中。

尽管这项平均持续时间为 5.3 年的观察性研究存在局限性，但报道发现，经批准用于成人生长激素缺乏症的生长激素替代剂量在垂体功能障碍患者中是安全可耐受的。在经过全面的分析后，Johansson 等人的研究支持了当前的临床指南，即成人生长激素缺乏症的生长激素替代治疗是安全有效的。

（崔晨 刘媛 编译）

## 甲减控制不佳 会导致不良的住院结局

【据《JCEM》2022年6月报道】题：甲减控制不佳会导致不良的住院结局（美国芝加哥大学内分泌、糖尿病和代谢科 作者 Matthew D. Ettleson 等）

原发性甲状腺功能减退症（简称原发性甲减）是指由于甲状腺本身病变而导致其不能产生足够水平的甲状腺激素而引起的一种全身性低代谢综合征。诊断和监测原发性甲减患者的主要指标是血清促甲状腺激素（TSH）水平，它与循环甲状腺激素水平呈负相关。原发性甲减治疗目标是将 TSH 水平维持在正常参考范围内，这是判断的甲状腺替代治疗是否合格的标准。

Matthew D. Ettleson 等的一项研究探讨了原发性甲减的替代治疗效果是否会导致不良的住院结局。他们收集了一个大型美国商业数据库 2008 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日的患者信息进行研究。参与者包括 64 岁及以下的患者，根据院前 TSH 水平分为 4 个亚组：低（TSH < 0.40 mU/L），正常（TSH 0.40 ~ 4.50 mU/L），中（TSH 4.51 ~ 10.00 mU/L）和高（TSH > 10.00 mU/L）。主要结局指标包括：住院时间（LOS）、住院死亡率和再入院结局。结果显示，研究人群共纳入 43 478 例患者，其中 8 873 例被诊断为原发性甲减。通过比较，那些具有高的院前 TSH 水平的人，其住院时间长 1.2 天，30 天再入院风险高 49%，90 天再入院率高出 43%。TSH 水平正常的患者表现出较低的院内死亡风险和 90 天再入院率，而住院前 TSH 水平高（> 10.00 mU/L）的患者有可能有更长的住院时间（LOS）并且更有可能在出院后再次入院。相反，那些 TSH 水平正常（0.40 ~ 4.50 mU/L）的患者院内死亡率和 30 天再入院的风险降低。由此揭示了未纠正的甲减患者出现不良住院结局风险增加。

原发性甲减和 TSH 水平高于正常水平的患者可能有多种原因导致医院预后较差。TSH 水平升高可能表明对每日甲状腺激素治疗的依从性差或吸收差，这可能会扩展到其他常规药物的治疗。一般而言，甲减对多个器官系统的全身影响可能导致住院患者的心血管、呼吸和认知功能失代偿等。具体而言，临床甲减与几种围术期并发症有关，包括术中低血压、心力衰竭及轻微的胃肠道和神经精神术后并发症等。有几项研究结果已经确定了心脏手术后甲减和心房颤动之间密切相关，这可能会导致更差的预后结果。甲减也可能使患者面临术中出血的风险，这可能会导致延迟出院或增加再入院的风险。

总而言之，治疗不佳的原发性甲减可能会增加更差的住院结局的风险，包括更长的住院时间和更高的再入院率。越来越多的证据表明原发性甲减的治疗不佳会造成严重的短期和长期的健康影响。因此临床工作中，我们迫切需要制定和实施相应策略来识别治疗不佳的甲减患者，并为他们提供维持 TSH 水平在合理范围内的治疗计划，降低其住院的风险和不良结局。

（吕晓宇 刘媛 编译）

## 如何降低中国糖尿病患者死亡风险？ ——低风险生活方式和健康因素



【据《JCEM》2022年6月报道】题：低风险生活方式及健康因素与糖尿病患者死亡及心血管并发症（中国北京大学公共卫生学院 作者 Zhijia Sun 等）

糖尿病已经成为一个重大的全球健康问题。2019 年，全球 20 ~ 79 岁成年人糖尿病患病率为 9.3%，中国的糖尿病患者数量全球最多。糖尿病与癌症、心血管疾病及各种原因导致的死亡风险增加密切相关。目前许多研究表明，坚持健康的生活方式可以降低新发 2 型糖尿病的风险。

在这项研究中纳入 26 004 名糖尿病患者，13 027（50.1%）之前被诊断为糖尿病，12 977 名（49.9%）为筛查出的糖尿病。参与者的平均年龄为 57.4 岁，61.2% 为女性，58.6% 为城市居民。在研究中定义了 5 个生活方式因素包括吸烟、饮酒、体力活动、饮食习惯、腰臀比和 2 个健康因素（血压和随机血糖）。在所有纳入的糖尿病患者中，14.4% 的患者在初始至少采用了 4 种低风险生活方式因素；26.4% 和 23.2% 的患者分别将血压或随机血糖控制在目标范围内。只有少数参与者服用他汀类药物（0.5%）或阿司匹林（1.4%）。使用 Cox 回归对个体和整体生活方式、健康因素与糖尿病相关结果风险的分析结果提示在 10.2 年（总共 265 700 名/年）的中位随访中，共有 5 063 例死亡，其中 2 091 例死于心血管疾病，1 133 例死于癌症；6 848 例患者出现大血管并发症和 2 055 例患者出现微血管并发症。结果显示所有低风险生活方式和健康因素均与全因死亡率相关，且大多

数与大血管和微血管并发症相关。吸烟和体力活动低风险组所有主要结局风险均较低。其他 3 个低风险的生活方式因素也与某些研究结果的较低风险相关。所有主要结局的风险随着低风险生活方式因素的增加而逐渐降低，有 4 ~ 5 个低风险生活方式因素的参与者较 1 ~ 2 个者，全因死亡率降低 50%，癌症死亡率降低 45%，大血管并发症降低 40%，微血管并发症降低 25%。

在中国糖尿病人群中，能坚持低风险生活方式和良好控制血压血糖的患者比例较低。其中坚持 4 ~ 5 个低风险生活方式因素者不到 1/6，仅 1/4 可达到理想的血压和随机血糖数值水平。与有 0 ~ 1 个低风险生活方式和健康因素的糖尿病患者相比，含 6 ~ 7 个低风险生活方式和健康因素的糖尿病患者的全因死亡率和癌症死亡率及大血管和微血管并发症的风险分别降低了 81%、50%、66% 和 67%。结果表明，采取健康的生活方式在预防全因和癌症死亡率及大血管并发症方面具有重要作用。基于本研究得到的相关性，在预防和管理糖尿病相关的健康结局方面，采用低风险的生活方式应被视为与实现控制理想的血压和血糖目标同等重要。

（刘馨 刘媛 编译）

## 一种新型无创糖尿病周围神经病变的诊断方法

【据《Journal of Diabetes Research》2022年2月报道】题:通过角膜共聚焦显微评估中国成年人的角膜神经参数参考值(山东大学齐鲁医学院内分泌科作者 Juan Cao 等)

近50%的2型糖尿病患者受到糖尿病周围神经病变(DPN)的影响。然而,目前常见的DPN评估方法有很大的局限性,如客观性差、不敏感、侵入性等。而角膜共聚焦显微镜(CCM)的应用可能为检测和诊断周围神经病变提供一种快速、可靠、无创的替代方法。作为对DPN进行无创评估的理想工具,迫切需要建立CCM的规范性参考值。在最近的一项多中心研究中,Tavakoli等人确定了

西方人群的年龄调整后的规范值。与西方人群相比,中国人群在环境、生理方面存在明显差异,因此,建立中国成年人CCM参数的参考值是非常重要的。

研究者从两个独立的临床研究中心纳入了257名年龄在18~85岁的健康中国人(120名男性和137名女性)。基线数据收集了所有参与者的性别、年龄、身高、体重、空腹血糖(FPG)和糖化血红蛋白(HbA1c)。由专门的技术人员进行相关体格检查及实验室检查,如神经系统评分系统[神经病变症状评分(NSS)、神经病变残疾评分(NDS)、密歇根神经病变筛查工具(MNSI)、多伦多临床评分

系统(TCSS)];周围神经系统检查(128赫兹音叉的振动试验、温度感觉、10克SemmesWeinstein单丝检查、浅层痛觉和踝关节抽搦反射),双下肢的神经传导速度(NeuroMetrix, Waltham, MA),以及角膜神经形态(角膜神经纤维长度(CNFL;神经纤维总长度/毫米<sup>2</sup>)、角膜神经纤维密度(CNFD;主要神经纤维的数量/mm<sup>2</sup>)和角膜神经分支密度(CNBD;主神经分支总数/mm<sup>2</sup>);运用部分相关法确定临床指标和共聚焦角膜显微镜测量之间的相关性;运用量子回归法计算参考值和估计临床因素对共聚焦角膜显微镜测量值的影响。

通过一系列统计分析,最终确定

了中国人群角膜神经参考数值。男性CNFD:16.69(90%CI 16.48~18.75,  $P < 0.05$ );CNBD:16.67(90%CI 15.44~19.75,  $P < 0.05$ );CNFL:12.87(90%CI 11.39~13.43,  $P < 0.05$ )。女性CNFD:18.75(90%CI 15.62~19.60,  $P < 0.05$ );CNBD:18.75(90%CI 16.40~21.17,  $P < 0.05$ );CNFL:13.57(90%CI 12.72~14.22,  $P < 0.05$ )

综上所述,本研究代表了中国健康成年人的队列,并为这一群体的角膜神经参数提供了与年龄无关的规范性参考值,为角膜共聚焦显微镜在相关临床诊断和研究中的广泛应用提供了基础。

(曹广磊 刘媛 编译)

## 外周血肿瘤 DNA 预测 甲状腺髓样癌预后

【据《JCEM》2022年6月报道】题:甲状腺髓样癌患者术前及术后循环肿瘤DNA变化(意大利比萨大学附属医院临床和实验医学系作者 Raffaele Ciampi 等)

甲状腺髓样癌(MTC)是一种罕见的侵袭性肿瘤,起源于滤泡旁C细胞,可以遗传型发病(25%)或散发型发病(75%)。其中散发型MTC的临床诊断主要依靠细针穿刺细胞学(FNAC)和血清降钙素(Ct)的测量。然而,血清Ct测量和FNAC在其诊断作用中都有一些缺陷:血清Ct水平刚好高于正常阈值(20~100 pg/ml)可能导致误诊。而FNAC只能识别50%的MTC。因此,寻找一种新的敏感的生物标志物,能够在癌细胞转移前通过无创手段识别其在甲状腺内的存在,对于治疗这种罕见的侵袭性肿瘤具有极高的临床意义。

通过液体活检(LB)技术检测恶性肿瘤患者血浆中的ctDNA是一种安全且基本无创的方法,且ctDNA已被证明是一种能够识别多种人类肿瘤(如结肠直肠癌、前列腺癌、乳腺癌和肺癌)的敏感生物标志物。然而,关于在散发性甲状腺髓样癌患者中使用这种技术的可行性报道很少(特别是用于诊断目的的报道)。本研究的目的是评估使用二代测序技术(NGS)在散发性MTC患者的液体活检(LB)标本中测量ctDNA的可行性和临床相关性,特别是其在手术前的诊断效用。

本研究分别检测了26例患者的术前ctDNA和23例患者的术后ctDNA。ctDNA结果与血清降钙素(Ct)、癌胚抗原(CEA)和其他临床及病理特征相关。29个sMTC患者中有26个(89.7%)出现RET或RAS突变,3/29(10.3%)未突变。26例病例中有4例(15.4%)术前ctDNA呈阳性,RET M918T突变的存在率较高( $P=0.0468$ )。术前ctDNA阳性患者的体细胞等位基因突变率更高( $P=0.0434$ ),病情迁延不愈的概率更高( $P=0.0221$ )。术后ctDNA仅在3/23(13%)患者中呈阳性,并且这三位患者的术前ctDNA均呈阴性。在ctDNA阳性病例中发现了更高的Ct( $P=0.0307$ )和癌胚抗原(CEA)( $P=0.0013$ )结果。与ctDNA阴性病例( $P=0.0092$ )相比,术前或术后ctDNA阳性的7例患者疾病更为迁延持续( $P=0.0005$ ),术后有更高的血清降钙素(Ct)水平( $P=0.0092$ )。因此得出结论:甲状腺髓样癌术前ctDNA虽然不能用于诊断目的(仅在约15%的病例中呈阳性),但可用于预测疾病的结果。在肿瘤组织中检测到的驱动突变的VAF较高及血清Ct和CEA水平较高的情况下,术前ctDNA更常呈阳性,这是晚期和侵袭性病例的典型特征。在本项研究中,术后ctDNA显示出监测治疗反应的潜力。开展前瞻性和专门的研究以验证术后ctDNA是否有助于监测和预测对治疗的反应及疾病的进展将具有一定的临床意义。

(刘怡然 刘媛 编译)

## 代谢综合征及代谢相关性肝病的新指标

【据《JCEM》2022年6月报道】题:TSP-2与代谢综合征和代谢相关性脂肪肝严重程度密切相关(中国香港大学医学系作者 Xuerui Wu 等)

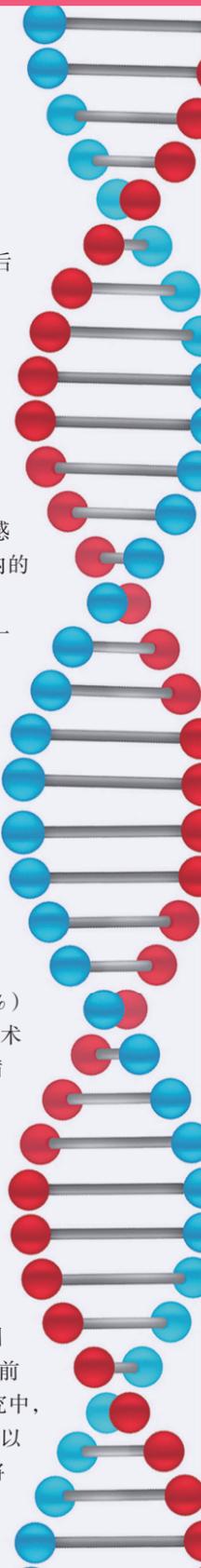
非酒精性脂肪肝是一种与肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病(T2DM)和血脂异常密切相关的重要慢性疾病,因此最近更名为代谢相关性脂肪肝(MAFLD)。MAFLD的诊断基于同时存在肝脂肪变性(>5%的肝细胞)及以下三个标准之一:即超重/肥胖、存在2型糖尿病或有证据证实的代谢失调。尽管MAFLD和代谢综合征之间存在密切关联,但这两种病理状况之间的分子机制关联仍然很难确定。肝活检的组织学评估是目前对MAFLD进行分期和诊断及区分脂肪性肝炎和良性脂肪变性的唯一金标准。然而,由于肝活检诊断需侵入性取样且价格昂贵,病理学家间诊断意见也常不同,其临床应用受到限制。因此迫切需要确定非侵入性血清生物标志物以检测具有代谢危险因素患者的代谢相关性脂肪性肝炎(MASH)和肝纤维化,并开发针对该疾病的有效药物治疗。

血小板反应蛋白(TSP)是由五种分泌糖蛋白(TSP1至TSP5)组成的一个家族。其通过与细胞表面受体、生长因子、细胞因子或细胞外基质蛋白组分结合,在功能上参与介导细胞与细胞及细胞与细胞外基质的相互作用。TSP2全长1172个氨基酸,由NH2末端肝素结合结构域、I、II和III型重复序列和COOH末端结构域组成。人和小鼠TSP2具有88.5%的同一致和93.3%的相似性。最新证据表明TSP2在肥胖及其相关的脂肪肝病中发挥作用。在NAFLD/MASH或晚期纤维化患者中观察到TSP2肝脏表达增加、循环水平升高。此外,通过蛋白质组学分析,在糖尿病患者和肥胖个体中发现TSP2基因表达上调,而通过减肥手术减轻体重会降低TSP2的血清水平。然而,迄今为止尚未探究血清TSP2与肥胖相关代谢并发症和MAFLD之间的关系。因此在这项包含了252名病态肥胖个体的横断面研究中,我们分析了血清TSP2与肥胖、胰岛素抵抗、糖脂代谢和代谢综合征严重程度,以及经活检证实的MAFLD相关的一组参数之间的关系,并评估了血清TSP2在区分MASH与其他未进展至MASH的人群及识别高危MASH患者中的诊断价值。

在肥胖患者中,与非代谢综合征相比,代谢综合征患者的血清TSP2水平显著升高,并且调整常规混杂因素后,血清TSP2水平与空腹血糖、HbA1c、空腹胰岛素、C肽、HOMA-IR成正相关。血清TSP2水平同样可以区分MASH与其他非MASH的正常肝脏组、单纯性脂肪变性和临界MASH( $P < 0.05$ )。血清TSP2升高与肝脏脂肪变性、炎症、纤维化和肝脏功能异常的严重程度呈正相关,且与年龄、性别和肥胖无关。

因此,血清TSP2水平与代谢综合征和MAFLD的严重程度及进展密切相关,是一种具有临床应用前景的非侵入性生物标志物,可用于区分MASH与良性脂肪变性,识别肥胖个体中的高危MASH患者。

(杨静雯 刘媛 编译)



## 新冠疫苗对甲状腺有影响吗

【据《JCEM》2022年6月报道】题:COVID-19疫苗接种对甲状腺功能和自身免疫的影响及甲状腺自身免疫对抗体应答的影响(中国香港大学玛丽医院医学系作者 David Tak Wai Lui 等)

人们对于COVID-19疫苗的接种或许会引发甲状腺自身免疫反应并导致甲状腺功能紊乱表示担忧。此外,现有的关于预先存在的甲状腺自身免疫对COVID-19疫苗接种效果的影响的相关数据很有限。早在2021年5月就有报告称2名没有甲状腺疾病史的患者在接种辉瑞公司和拜恩泰科公司联合开发的mRNA新冠疫苗几天后患上了Graves病。随后有报道称,1例患者在接种该疫苗约2周后患上了甲状腺炎。至今,有报道的接种新冠疫苗后出现甲状腺功能障碍的病例已超过80例。由疫苗辅料所引起的自身免疫/炎症综合征及分子模拟是可能的机制。因此基于上述理论,本研究担心mRNA疫苗或许会导致自身免疫性疾病的重新激活。不同类型的新病毒疫苗在影响甲状腺功能和自身免疫方面的潜在风险仍有待进一步研究。

因此,本研究针对不同类型新冠肺炎疫苗[BNT162b2(辉瑞)疫苗]和[CoronaVac(科兴)疫苗]接种后抗甲状腺抗体和甲状腺功能的变化进行了前瞻性的评估。该实验招募了既往没有COVID-19感染也没有甲状腺疾病病史,并且在2021年6—8月期间接种了COVID-19疫苗的成年人。所有参与者都已经接



种2次疫苗。我们分别测定了上述参与者在实验起始和在接种新冠疫苗后8周内的促甲状腺素(TSH)、游离甲状腺素(fT4)、游离3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸(fT3)、抗甲状腺过氧化物酶(TPO-Ab)和抗甲状腺球蛋白(Tg-Ab)抗体水平,同时也对SARS-CoV-2受体结合域的中和抗体进行了测定。

该试验总共纳入215名(其中129名接种辉瑞疫苗;86名接种科兴疫苗);参与者的平均年龄为49.6岁,其中37.2%为男性,起始时TPO-Ab/Tg-Ab的阳性率为12.1%。接种疫苗后,TSH水平没有变化( $P=0.225$ ),但fT4略有增加的同时fT3略有下降。只有3名受试者(1.4%)在接种疫苗后出现甲功异常,但都未出现临床症状。接种疫苗8周后,TPO-Ab和Tg-Ab的滴度略有增加( $P<0.01$ ),但TPO-Ab/Tg-Ab的阳性率无统计学意义的变化。预先存在或不存在甲状腺自身免疫的受试者之间,中和抗体的反应相似( $P=0.855$ )。

根据该研究的结果,COVID-19疫苗的接种与抗甲状腺抗体滴度的轻度增加有关,然而接种后并没有出现临床意义上的甲状腺功能紊乱。先前存在的甲状腺自身免疫并不影响接种疫苗后中和抗体的反应,该研究为人们继续接种新冠肺炎疫苗提供了重要的保证。

(魏子淳 刘媛 编译)

## 新冠感染后糖尿病的风险增加

【据《JCEM》2022年6月报道】题:感染新冠肺炎后糖尿病风险调查(英国莱斯特大学糖尿病研究中心作者 Francesco Zaccardi 等)

在新冠肺炎疫情期间,流行病学调查报告了糖尿病风险的增加,这一发现最近在一项调查中得到了证实。在这项研究中纳入了450万没有糖尿病的人群,通过对其电子病历资料进行了平均1年的随访,当基于ICD编码或者糖化血红蛋白结果诊断糖尿病时,结果显示共有181280例感染了新冠,该人群中出现新发糖尿病的风险超出未感染新冠的人群40%。如果基于是否使用降糖药物来判断是否存在糖尿病,这一风险更是高出85%,同时纳入两个标准时风险高出46%。当把这些相对估计转化为12个月的绝对风险差异时,可以看到在不同的结局标准下,每1000例中的糖尿病患病例数,新冠肺炎组比无新冠肺炎组分别多13例(基于ICD编码或者糖化血红蛋白)、12例(基于是否使用降糖药物)及18例(基于两个标准);除此以外,与一个2018年3月至2019年9月的队列进行比较时也发现了类似的结果。

尽管所有分析的结果都表明感染新冠肺炎后糖尿病风险增加,并与先前在较小队列和较短随访期中的类似观察一致,但在得出结论时仍应仔细考虑存在统计混杂偏倚因素的存在。尤其是在电子健康记录的背景下,因为它们并没有依据研究目的进行数据收集,并且在分析前没有对数据进行处理。这些偏倚可能导致了9项敏感性分析中综合相对风险的巨大差异,使得新冠肺炎患者的糖尿病相对风

险增加了20%~74%,鉴于这种差异对绝对风险的影响,这使得定量解释变得困难。任何关于新冠肺炎后糖尿病筛查策略的决定都应该主要考虑个体发展为糖尿病的风险,这既与感染前潜在的糖尿病风险有关,也与新冠肺炎相关的糖尿病病的相对风险有关。以英国为例,2021年6月6日至2022年6月6日期间首次新型冠状病毒感染患者总数为13772059,预计到2023年6月,额外糖尿病诊断人数将约为138000例,这远高于在没有新冠病毒暴发前的2015—2019年间的55600例/年的数据。但不同国家新冠病毒感染率和糖尿病患病率的差异使得这些流行病学调查结果很难转化为可行的指导策略。

虽然当前的研究结果代表着我们对长期冠状病毒综合征糖尿病风险的理解向前迈出了重要的一步。然而,新冠肺炎病毒是否是糖尿病风险增加的原因尚不明确。导致新冠病毒感染后糖尿病发病率增加的可能的原因包括以前未诊断的糖尿病因为感染治疗时被发现、感染后应激性高血糖、药物诱导的高血糖,或者病毒感染对胰岛β细胞的影响。所以大型前瞻性计划的观察性研究是必要的,通过标准化的数据收集程序,区分不同类型的糖尿病,进行更长时间的随访。与此同时,调查其他病毒感染(如流感)后糖尿病风险的类似观察性研究可能更有助于理解COVID-19和糖尿病之间的联系。除了关键的病因问题外,监测未来几年的新糖尿病病例将有助于动态指导可能的政策变化,以在疾病早期识别糖尿病并减少其并发症。

(高婧 刘媛 编译)

## 新冠感染影响1型糖尿病患者的症状和血糖控制

【据《JCEM》2022年6月报道】题:1型糖尿病患者感染新冠后的症状与血糖控制观察(以色列 Jesse Z 和 Sara Lea Shafer 内分泌学和糖尿病研究所作者 Revital Nimri 等)

最新数据显示,1型糖尿病和2型糖尿病都与COVID-19感染的住院、重症和死亡风险增加独立相关,但在这些研究中,绝大多数临床数据来自住院或有症状的队列,患有1型糖尿病的年轻人的代表性很低,并且缺乏其相关风险的信息;并且这些年龄患者受COVID-19影响的概率较小,因此对于社区感染的1型糖尿病患者知之甚少,对儿童和年轻人的了解更少。因此,本研究通过描述1型糖尿病的儿童、青少年和年轻人感染SARS-CoV-2后的临床表现,进而探讨COVID-19对血糖控制和病程的影响。

2020年3月至2021年3月,研究者在以色列的3家儿科糖尿病诊所中,纳入了132例确诊为1型糖尿病、年龄小于30岁、定量实时聚合酶链反应证实SARS-CoV-2阳性的患者,平均随访了 $4.6\pm 2.9$ 个月,在随访期间,观察患者的症状、实验室检查结果等,并分析相关差异和危险因素。研究结果显示:在132例SARS-

CoV-2检测呈阳性的1型糖尿病患者中,103例(78%)有相关症状;最常见的是头痛、疲劳、发热和嗅觉丧失。平均病情较轻,但4例需要住院治疗,2例与COVID-19感染直接相关(1例免疫缺陷综合征患者的胸膜肺炎,1例糖尿病酮症酸中毒)。Logistic回归分析显示,年龄( $OR=1.11, P=0.033$ ),血糖水平升高( $OR=5.23, P=0.035$ )和合并症( $OR=8.21, P=0.050$ )与症状性感染呈正相关。16.5%的队列在中位6.7个月内出现持续症状;年龄( $OR=1.14, P=0.030$ )和血糖升高( $OR=3.42, P=0.031$ )与持续症状呈正相关。除了在短期感染期间血糖控制暂时恶化,通常情况下,血糖水平没有变化(64%)。

根据研究结果,1型糖尿病和COVID-19感染的年轻患者表现出与一般年轻人相似的疾病模式,且更容易出现症状性疾病和持续症状,这反映了对被诊断为COVID-19的青少年的心理健康支持需要。另外COVID-19感染和年龄较大时血糖水平升高与病程延长有关。但仍需要进一步的研究描述未来几年的结果,明确儿童年龄组COVID-19的长期后遗症。因此,应鼓励所有青少年(包括1型糖尿病患者)采取预防措施和接种疫苗。

(于丹凤 刘媛 编译)

## 基因检测助力糖尿病精准诊治

山东大学齐鲁医院内分泌科 孙玉静 曲靖茹 郭星宏 陈丽 侯新国

患者青年女性,23岁,因“发现血糖升高6月余”于我院门诊就诊。患者6个月前体检时发现空腹血糖13.9 mmol/L,无烦渴、多尿、体重减轻、视力模糊、四肢麻木、疲劳等。几天后复测空腹血糖10.36 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)11.5%,就诊于当地医院,给予胰岛素联合口服降糖药的治疗方案:甘精胰岛素14U ih qn,伏格列波糖0.2 mg tid;维格列汀50 mg bid。随着胰岛素的应用,患者血糖逐渐稳定,并停用胰岛素,调整为仅口服药物:沙格列汀2.5 mg qd和伏格列波糖0.2 mg tid。1个月后,血糖控制再次不佳。遂至我院门诊就诊,门诊以“糖尿病”收入院。

家族史:患者父系无糖尿病史,母系中外祖父患糖尿病,现口服二甲双胍500 mg, bid;格列齐特60 mg, qd治疗。否认其他慢性病及遗传性疾病。

入院查体:患者身高168.5 cm,体重54 kg, BMI 19.02 kg/m<sup>2</sup>。无明显心、肺或腹部异常,双下肢无水肿。辅助检查:谷氨酰转氨酶(GAD),酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2Ab),抗胰岛素细胞抗体(ICA-IgG),胰岛素自身抗体(IAA)和β细胞特异性锌转运蛋白8抗体均为阴性。结合患者家族史,对患者及其母亲均进行了口服葡萄糖耐量测试(OGTT)和胰岛素、C肽释放试验(表1)。

患者甲状腺功能、肝功能、肾功能、血脂等未见明显异常,尿微量白蛋白、眼底检查、四肢神经传导速度等糖尿病并发症筛查均无明显异常。患者母亲虽然不符合糖尿病或糖耐量异常等诊断,但存在胰岛素分泌高峰延迟,并造成了餐后3h血糖偏低,提示其β细胞功能存在一定障碍,有可能为糖尿病前期的表现。

患者发病年龄轻,胰岛功能示患者C肽水平不符合典型1型糖尿病特点,亦无显著胰岛素抵抗,我们考虑患者可能为成年型糖尿病(MODY)。对患者进行全外显测序(表2):提示其存在KLF11基因杂合突变(c.1061G>T, p.Cys354Phe),常染色体显性突变。为编码区第1061号核苷酸由鸟嘌呤突变为胸腺嘧啶,导致第354号氨基酸由半胱氨酸变异为苯丙氨酸的错义突变。该突变非目前

已知位点突变,临床意义不明。患者及其母亲、外祖父均携带突变相同(图1)。

综合以上发现:KLF11(c.1061G>T)突变携带者包括2例糖尿病患者及1例疑似糖尿病前期家庭成员。为了验证患者该KLF11突变是否为导致血糖升高的元凶,我们对该基因突变进行了功能性验证。

对突变的KLF11进行结构预测,KLF11(c.1061G>T, p.C354F)突变被定位到一个富含疏水性甘氨酸-谷氨酰胺-脯氨酸的结构域,也是转录抑制结构区3(TRD3)。据预测,该位点的突变导致其暴露于蛋白质表面,从而改变了蛋白质活性,可能影响某些转录功能(图2)。

我们对该突变进行了基因功能的验证,发现KLF11/C354F荧光素酶活性低于

KLF11-WT,说明由KLF11(c.1061G>T)突变诱导的胰岛素启动子活性显著低于由WT-KLF11诱导的胰岛素启动子活性,影响了KLF11诱导的胰岛素基因的激活。在INS1细胞中,高糖刺激下(25 mmol/L),KLF11/C354F的ins1 mRNA水平下降,胰岛素释放减少,说明KLF11(c.1061G>T)突变降低胰岛素转录,减少胰岛素分泌。以上研究提示,KLF11(c.1061G>T)突变是该患者糖尿病的致病基因。因此,患者诊断为“MODY7型”。

在胰岛素联合口服降糖药治疗3个月后,患者血糖逐渐稳定,HbA1c降至5.9%;胰岛功能试验示胰岛功能尚可。后治疗方案调整为口服格列齐特30 mg, qd,并与饮食控制相结合。监测空腹血糖4.5~6.0 mmol/L,餐后2 h血

表1 患者(先证者)及其母亲的OGTT结果

时间	血糖(mmol/L)		胰岛素(μU/ml)		C肽(ng/ml)	
	先证者	先证者母亲	先证者	先证者母亲	先证者	先证者母亲
0	6.98	5.27	8.99	3.12	0.31	0.66
0.5 h	9.02	10.47	11.27	24.1	0.54	3.97
1 h	10.3	10.91	15.1	33.38	0.95	5.63
2 h	12.43	6.57	17.45	59.63	1.44	6.37
3 h	9.81	3.38	15.2	29.38	1.49	3.07

表2 患者基因检测结果

基因	染色体坐标	核苷酸改变	NM号	基因亚区	纯合/杂合	氨基酸改变	致病性分析	疾病/表型	遗传方式
KLF11	Chr2:1018825	c.1061G>T	NM_003597.4	CDS3	杂合	p.C354F	临床意义未明	青少年发病成人型糖尿病 VII 型	AD

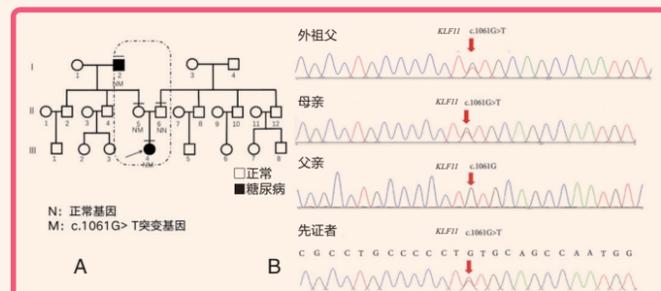


图1 A. 患者家系图; B. 患者及其父母、外祖父KLF11c.1061位点情况

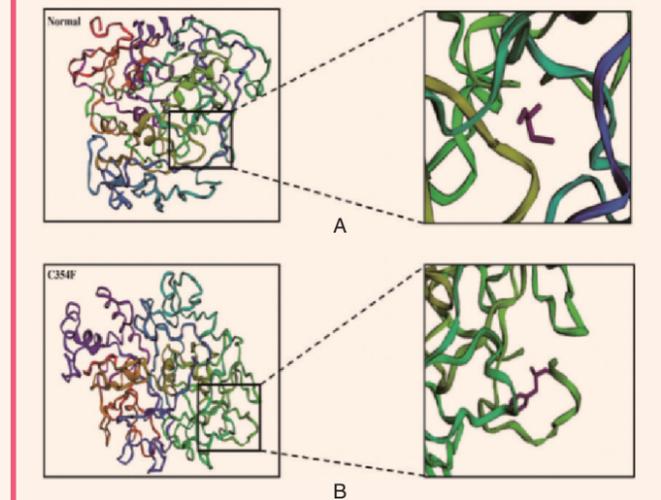


图2 A. 为正常KLF11结构; B. 为预测的KLF11(c.1061G&gt;T, p.C354F)突变结构

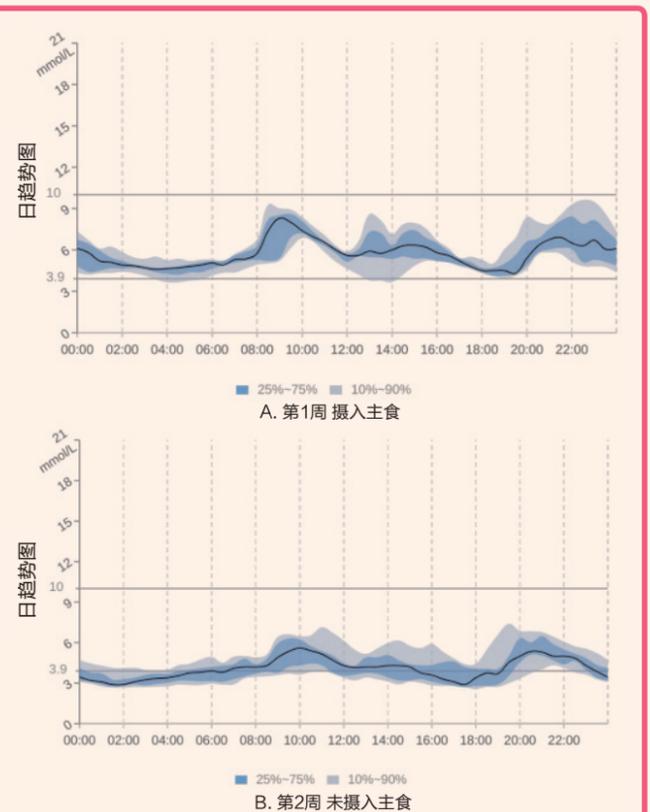


图3 动态血糖检测示:口服格列齐特30 mg qd,并减少碳水化合物如主食的摄入,空腹血糖4.5~6.0 mmol/L,餐后2 h血糖4.5~9.0 mmol/L

表3 1型糖尿病、MODY和2型糖尿病的特点分析

鉴别要点	1型糖尿病	典型MODY	2型糖尿病
发病年龄	高峰5~15岁	<25岁	从少年到老年均可
发病情况	急、需要胰岛素治疗	轻,不需要胰岛素治疗	轻微,不需要胰岛素治疗
自身免疫	存在	不存在	不存在
酮症	常见	少见	少见
治疗	依赖胰岛素	不依赖胰岛素	不依赖胰岛素
肥胖	少见	少见	常见
遗传方式	多基因遗传	常染色体显性遗传	多基因遗传
发病机制	自身免疫性β细胞破坏	胰岛素分泌减少	胰岛素抵抗+分泌不足

糖4.5~9.0 mmol/L。说明在保障每日能量摄入的前提下,减少碳水化合物如主食的摄入,可使血糖控制获益,日间血糖更加平稳(图3)。

## 分析与讨论

该病例特点如下:青年起病、具有糖尿病家族史;自身抗体阴性、无酮症倾向;无明显三多一少症状。根据WHO糖尿病诊断标准,患者存在非同日多次空腹血糖大于7 mmol/L,糖尿病诊断明确。

按现行的糖尿病分型方案,糖尿病分为1型糖尿病、2型糖尿病,妊娠期糖尿病,特殊类型糖尿病。1型糖尿病, MODY, 2型糖尿病的特点见表3。

其中,青少年发病的MODY作为β细胞功能障碍为特征的单基因糖尿病,在年轻群体中发病率和患病率逐渐升高,并随着分子诊断技术的发展,逐渐被熟知,容易被误诊为1型

下转第7版

## 编后语

齐鲁医院内分泌科联合分子诊断实验室成功打造了内分泌代谢病基因检测与精准诊断平台,经过5年的经验积累,目前能够独立完成二代测序、解读及分析,平台特别强调与强化了测序的质量控制及临床医生参与对结果判读;同时,内分泌实验室可独立完成相关的动物、细胞实验,可进行相关突变基因的功能验证,实现了临床问题-基础验证-临床诊疗的闭环,有效地提高了内分泌代谢罕见病诊断及常见病精准分型的水平。(山东大学齐鲁医院 侯新国)

## 糖尿病患者糖化血红蛋白不高之谜

山东大学齐鲁医院内分泌科 刘媛 赖宏 蒋玲

患者青年男性,因“发现血糖升高3年余,控制欠佳3年”于2022年5月就诊于山东大学齐鲁医院。现病史:患者于3年前查体时发现血糖升高,空腹血糖14.5 mmol/L,无多饮、多尿、体重减轻等症状,当地医院给予“门冬胰岛素30联合达格列净”降糖治疗,自述血糖控制欠佳,存在波动,遂在治疗3个月后停用门冬胰岛素30,仅使用达格列净控制血糖。1年前患者就诊于当地医院,调整降糖方案为“二甲双胍500 mg/次,3次/日”治疗,自述血糖控制欠佳,空腹血糖10 mmol/L左右,但期间多次在多个医院查糖化血红蛋白波动于4.3%~5.6%。2个月前于当地医院测空腹血糖18 mmol/L,加用门冬胰岛素30早晚餐前各14U皮下注射,空腹血糖8~10 mmol/L,餐后血糖12~15 mmol/L。2周前患者自行停用门冬胰岛素30和二甲双胍。患者于1天前来我院就诊,门诊以“糖尿病”将其收入病房以系统诊治。患者自发病以来饮食及睡眠可,大小便无异常,体重减轻约10 kg。

既往史:患者有“脂肪肝”和“脾大”病史。否认高血压、慢性支气管炎等病史。否认肝炎、结核病等传染病史及密切接触史,否认重大手术、外伤史,否认输血史,否认药物及食物过敏史。预防接种史随当地进行。个人史:生于原籍,现于本地工作。无疫区接触史。无吸烟、饮酒等特殊不良嗜好。婚育史:已婚未育。

家族史:父亲、姐姐均有“脾大”病史。父亲因“肝脏疾病”去世,具体不详。否认其他家族性遗传病史。

体格检查:T 35.1℃,P 106次/min,R 18次/分,BP 126/76 mmHg。体重:80 kg,身高:180 cm,BMI:26.6 kg/m<sup>2</sup>,WC:93.5 cm,WHR:0.92,ABI:右1.02左1.10。青年男性,神志清,精神可,发育正常,全身皮肤黏膜未见皮疹、出血点、蜘蛛痣。巩膜轻度黄染,双肺呼吸音清,未闻及干、

湿啰音。心律齐,心音可,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部平软,未扪及包块,肝未扪及,脾于肋下2 cm扪及。双下肢无水肿,双侧足背动脉搏动可。

入院后相关辅助检查如下。

血常规:白细胞10.14×10<sup>9</sup>/L、中性粒细胞比率64.50%、淋巴细胞比率29.50%、中性粒细胞计数6.54×10<sup>9</sup>/L、红细胞5.43×10<sup>12</sup>/L、血红蛋白163 g/L、血小板计数155×10<sup>9</sup>/L。肝肾功能示:谷丙转氨酶58 U/L、Y-谷氨酰基转移酶47 U/L、碱性磷酸酶80 U/L、总蛋白73.3 g/L、白蛋白56.3 g/L、总胆红素72.5 μmol/L、直接胆红素7.4 μmol/L、间接胆红素65.1 μmol/L、尿素氮7.2 mmol/L、肌酐77 μmol/L。血脂、电解质未见明显异常。

糖化血红蛋白4.5%。胰岛功能见表1。

患者血糖及糖化血红蛋白存在不一致情况,为了进一步评估既往血糖控制情况,又完善了糖化血清白蛋白检测,结果显示糖化血清白蛋白指数17.3% (正常值<17.1)。所以患者的确存在血糖控制欠佳,但为何在多个医院多次复查糖化血红蛋白均正常呢?在排除了肾功能不全、特殊药物使用后,考虑存在影响红细胞寿命的疾病。特别是患者伴有

皮肤轻度黄染,查血胆红素水平明显升高,因此不排除患者存在溶血的可能。其后完善相关检查,结果显示:网织红细胞计数0.5,网织红细胞百分数10.22%。乳酸脱氢酶229 U/L,促红细胞生成素42.51 mU/ml (正常范围2.59~18.5 mU/ml),触珠蛋白0.01 g/L (正常范围0.3~2 g/L)。腹部超声提示门静脉高压、脾大、轻中度脂肪肝、胆囊多发结石并炎症。结合结果分析患者存在溶血的情况,这可能是导致患者多次检测糖化血红蛋白水平与血糖控制情况不一致的原因,沿着该思路对患者完善了相关检查,结果显示外周血红细胞大小不一,球形红细胞占30%以上,考虑诊断为遗传性球形红细胞增多症(HS)。继续追问病史,患者姐姐曾因贫血在外院诊断过遗传性球形红细胞增多症,但因为患者从未出现贫血便未行相关筛查。

明确诊断后给予患者达格列净10 mg.po.qd,阿卡波糖50 mg.po.tid及格列美脲2 mg.po.qd治疗,空腹血糖控制在7 mmol/L,餐后波动于5.3~8.8 mmol/L。

## 分析与讨论

病例特点:①青年男性,既往糖尿病病史3年。②多次测末梢血糖均高,但是测糖化

血红蛋白正常。③父亲、姐姐及患者均有肝脾大。

根据中华医学会糖尿病学分会2021年公布的《中国2型糖尿病防治指南(2021年版)》(以下简称指南)中提到的糖尿病诊断标准主要依赖于两个方面:静脉血糖数值或者糖化血红蛋白数值(表2)。

针对该例患者,多次静脉空腹血糖≥7.0 mmol/L,但困扰患者的主要问题是糖化血红蛋白始终不高,为了排除检测误差,患者辗转多家医院均显示在患者糖化血红蛋白波动于4.3%~5.6%。

糖化血红蛋白是葡萄糖与血红蛋白的氨基发生非酶催化反应的产物,其含量与血糖浓度成正相关,随着血糖的升高,糖化血红蛋白数值也会升高。一般来说由于红细胞的寿命为90~120天,因此糖化血红蛋白代表了患者近3个月的平均血糖水平。然而在一些特殊的情况下,当红细胞的寿命缩短时,因没有足够的时间进行糖基化反应,会出现糖化血红蛋白偏低的情况。因此在《指南》中提到在以下情况下只能根据静脉血浆葡萄糖水平诊断糖尿病:镰状细胞病、妊娠(中、晚期)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、艾滋病、血液透析、近期失血或者输血、促红细胞生成素治疗等。虽然上述疾病中未提及遗传性球形红细胞增多症,但是遗传性球形红细胞增多症因为红细胞膜骨架蛋白先天性缺陷,会造成红细胞的变形性减低,从而影响红细胞寿命,进而造成患者糖化血红蛋白水平偏低。

部分患者因自身骨髓代偿能力足够,所以尚可维持正常的血红蛋白范围,这也是造成该患者多次就诊均未发现存在遗传性球形红细胞增多症的可能原因之一。遗传性球形红细胞增多症的轻中重度分类是基

## 专家简介



刘媛 副主任医师

山东大学齐鲁医院内分泌科副主任医师,兼任山东省医师协会骨质疏松和骨矿盐疾病专业委员会委员、秘书,山东省医师协会内分泌科医师分会骨质疏松与骨矿盐疾病学组副组长,山东省老年医学学会基层医疗工作青年委员会副主任委员。主要研究方向为骨代谢调控及代谢性骨病的诊治,近年来在骨质疏松、甲状旁腺疾病、钙磷代谢调控领域开展了一系列临床与基础研究,发表第一作者/通讯作者SCI论文7篇,主持国家自然科学基金1项。

于贫血的严重程度和溶血指标制定的(表3),所以并不是所有的遗传性球形红细胞增多症患者都会有贫血,但是对于网织红细胞数和胆红素的筛查可以帮助发现诊断线索。

既往文献报道遗传性球形红细胞增多症患者存在溶血性贫血以外,还会合并有脾大及色素性胆结石。该例患者经过超声检查也证实存在上述表现,考虑到胆结石存在增大胆源性胰腺炎的风险,在患者治疗药物选择上,应尽可能避免使用DPP-4抑制剂和GLP-1受体激动剂。此外,由于二甲双胍会影响维生素B12的吸收,有造成贫血的风险,在该患者降糖药物选择时也应该纳入考虑范围。

综上,在临床遇到血糖和糖化血红蛋白检测结果不一致时,需要综合考虑,寻找线索,仔细分析鉴别,明确原因。

表1 胰岛功能

	C肽 (ng/ml)	胰岛素 (uU/ml)	血糖 (mmol/L)
0 h	2.66	15.42	14.77
2 h	3.77	26.73	21.0

表2 糖尿病的诊断标准 (摘自《中国2型糖尿病防治指南(2021年版)》)

诊断标准	静脉血浆葡萄糖或者HbA1c水平
典型糖尿病症状	
加上随机血糖	≥ 11.1 mmol/L
或加上空腹血糖	≥ 7.0 mmol/L
或加上OGTT 2 h血糖	≥ 11.1 mmol/L
或加上HbA1c	≥ 6.5%
无糖尿病典型症状者,需改日复查确认	

注:OGTT为口服葡萄糖耐量实验;HbA1c为糖化血红蛋白。典型糖尿病症状包括烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体重下降;随机血糖指不考虑上次用餐时间,一天中任意时间的血糖。不能用来诊断空腹血糖受损或糖耐量减低;空腹状态指至少8 h没有进食热量。

表3 遗传性球形红细胞增多症分类

分类	实验室检查
HS 特质	正常的血红蛋白水平和网织红细胞计数
轻度 HS	血红蛋白110~150 g/L;网织红细胞3%~6%;胆红素17~34 μmol/L
中度 HS	血红蛋白80~120 g/L;网织红细胞>6%;胆红素>34 μmol/L
重度 HS	血红蛋白60~80 g/L;网织红细胞>10%;胆红素>51 μmol/L

## ◀ 上接第6版

或2型糖尿病。MODY7在MODY亚型中罕见,由于KLF11基因突变,导致胰岛素合成受损,进而可导致MODY7的发生。目前普遍应用的MODY临床诊断标准:①至少连续3代常染色体显性遗传;②家族中至少1例患者为25岁以前发病;③诊断后一般5年内无须胰岛素治疗;④存在β细胞功能障碍。

无论KLF11(c.1061G>T)突变患者表型如何,该基因突变可引起胰岛素分泌异常,应引起高度重视。部分患者血糖控制不佳,结合OGTT、胰岛素、C肽释放试验可尝试使用控制饮食加磺脲类药物控制血糖;部分患者未表现出糖代谢异常,同样需要定期监测血糖水平,改善生活方式,以预防或延缓MODY的出现。



## 山东大学齐鲁医院内分泌与代谢病科团队介绍

山东大学齐鲁医院是国家卫生健康委属（管）医院，教育部直属重点大学—山东大学的直属附属医院，首批委省共建国家区域医疗中心（综合类）牵头和主体建设单位，国家区域医疗中心建设输出医院。在20世纪50年代，全国著名专家、我省临床内分泌学科创始人周显腾教授和张宝珠教授创立了山东大学齐鲁医院内分泌与代谢病学科，也是山东省最早成立的内分泌与代谢病学科。经过60多年的发展，特别是近10年来，在学科带头人陈丽教授带领下，学科发展迅速，目前是中华医学会糖尿病学分会副主任委员单位，也是多个省级学术组织的主委单位。科室2011年入选了国家临床重点专科建设单位，2020年获批国家重大疾病多学科合作诊疗能力建设项目，2022年入选山东大学国家双一流学科临床医学学科建设核心团队。牵头成立山东大学内分泌代谢病研究所，被评为山东省医药卫生重点实验室和济南市临床医学研究中心。目前已获批国家糖尿病规范化诊治中心、卫生部基层医师糖尿病管理实训中心、全国糖尿病健康管理示范单位、国家标准化代谢性疾病管理中心等多个国家级平台项目，牵头山东省糖尿病健康医疗大数据科技创新联盟及卫生共建区域医疗中心内分泌与代谢病精准诊疗联盟。在复旦大学学科排行榜持续获得最佳提名。

目前齐鲁内分泌与代谢病学科在三个院区开放床位百余张，高级职称医师28名，医技及专职科研人员11名，年门诊量16万余人次。学科秉承以门诊、病房、检验室、特检室、治疗室及研究所为主体的科室发展框架，在门诊病房的基础上，还开设有内分泌激素检测室、内分泌特检室、核素治疗室、干细胞治疗研究室、山东大学内分泌代谢研究所及省医药卫生重点实验室。学科围绕糖尿病的预防、治疗及慢病管理等方面开展了激素检测、并发症与合并症筛查等常规诊疗项目；研发了院内院外一体化血糖管理系统助力患者实现更好的血糖管理；同时开展大规模流行病学调查，建立了生物样本库；在此基础上还开展了干细胞治疗糖尿病的基础及临床研

究，成立了人工胰腺联合实验室并积极促进研究结果的应用转化；在甲状腺疾病的诊疗方面，科室主导开展了包括甲状腺相关激素检测、超声引导下甲状腺穿刺、穿刺标本基因检测、甲状腺结节的射频消融、放射性碘治疗等一系列基础及创新技术，构建了甲状腺疾病的一体化诊疗体系。除常见疾病的诊疗外，在疑难罕见疾病的诊断方面也处于国内先进水平，目前已构建了完备的基因检测、分析及研究平台，并牵头山东省内分泌代谢病精准诊疗联盟，极大提高了山东省疑难罕见内分泌疾病的诊治水平。

作为临床与科研并重的科室，在完成日常诊疗工作的同时，全科还积极开展科学研究。科室现有双聘院士、泰山学者特聘教授及泰山产业领军人才各1名，博士研究生导师与硕士研究生导师17名。设立了宁光院士工作站及陈丽高新技能人才创新工作室。围绕干细胞调控、胰岛功能与再生、代谢与生物钟节律等热点问题开展科学研究，近十年承担各类课题90余项，包括国家及省部级课题40余项，其中45岁以下年轻医生国家自然科学基金课题合计20项，总经费2100余万元，培养博士、硕士研究生300余名，获科研成果奖16项，在*Nature*、*Cell Research*、*PNAS*、*Diabetes Care*、*Diabetes*等权威杂志发表论文400余篇，其中SCI论文150余篇。主编、参编医学著作20余部，参与制定中国糖尿病相关诊断标准、指南、规范共30余项。在积极探索新成果的基础上学科还注重研究成果的临床转化，目前与多家科研机构及企业合作，通过医工交叉、医数融合、医企合作、人工智能研发等多领域开展科研成果的应用转化，成立了干细胞临床研究转化中心、人工胰腺联合实验室、基因检测与质谱检测精准平台，获得山东省科学技术进步二等奖3项，获批软件著作权5项，申请发明专利20余项。

齐鲁医院内分泌与代谢病科团队秉承“健康所系、性命相托”的誓言，恪守“医道从德、术业求精”的院训，在全国兄弟单位同道的帮助与支持下，在学科带头人的引领下踔厉奋发，笃行不怠，为我国内分泌与代谢病领域的进步贡献齐鲁力量。