

# 转化医学与糖尿病的综合诊疗

关聪会<sup>1</sup> 甄东户<sup>2</sup> 汤旭磊<sup>2</sup>

1 兰州大学第一临床医学院 (兰州 730000)

2 兰州大学第一医院内分泌科 (兰州 730000)

【关键词】转化医学; 糖尿病; 治疗

【中图分类号】R587.1

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.01.003

【文献标志码】A

随着经济的发展、生活方式和饮食结构的改变, 糖尿病患病率迅猛增加<sup>[1]</sup>, 有关糖尿病的基础研究成果也越来越多, 但这些成果真正转化到临床诊疗上的却十分有限, 转化医学旨在加速基础研究成果向临床应用的快速转化<sup>[2]</sup>。因此, 在糖尿病研究领域贯彻转化医学理念, 并将转化医学理念贯彻于糖尿病预防、诊断和治疗的过程中, 建立起公共卫生、基础研究、糖尿病临床诊疗之间沟通的桥梁, 对糖尿病等慢性病的防治具有重要的意义。

## 1 转化医学概念

大量的医学基础研究并没有很好地转化到临床诊疗上, 这主要是由于多数基础研究未能以临床患者需求为导向, 导致基础研究和临床需求之间的脱节, 转化医学正是在这样的背景下提出的。转化医学的目的就是要在基础研究和临床应用之间建立更广泛的联系, 实现将临床实际问题反馈到基础研究、基础研究以解决临床问题为导向的双向沟通模式<sup>[3]</sup>, 使基础研究成果不再是临床应用上不能实现的、空洞的理论数据, 而是可以转化为对疾病真正有效的防控手段。糖尿病转化研究正在积极开展, 人们应保持转化医学思维, 以患者需求为指导, 共同促进糖尿病领域转化研究项目的有效开展。

## 2 糖尿病治疗领域兴起的新型转化研究

糖尿病治疗药物主要有以下缺点: 不能阻止胰岛 B 细胞功能衰减和并发症出现、在降糖的同时频发低血糖事件、长期疗效不足, 因此, 越来越多的研究趋向于探索糖尿病新的治疗靶点, 以期克服现存治疗药物的弊端, 并希望从根本上保护胰岛 B 细胞的活力。

### 2.1 GLP-1 受体激动剂、GLP-1 类似物和 DPP-4 抑制剂

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是肠道分泌的肽类激素, 与受体结合后以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素分泌<sup>[4-5]</sup>; 生理状态下 GLP-1 迅速被二肽基肽酶 (DPP-4) 降解, 半衰期不到 2min。糖尿病新型治疗药物 GLP-1 受体激动剂、GLP-1 类似物和 DPP-4 抑制剂药物正是基于 GLP-1 的特点而产生的, 该类物质以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素的分泌, 降糖的同时不产生低血糖。研究表明, GLP-1 受体激动剂降糖的同时有助于体重控制, DPP-4 抑制剂在减重方面的作用弱于 GLP-1 受体激动剂<sup>[6]</sup>, 因此 GLP-1 受体激动剂可优于 DPP-4 抑制剂被用于肥胖 2 型糖尿病患者。《中国 2 型糖尿病防治指南》将 GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂作为降糖治疗的推荐用药, 为人们在控制血糖方面提供了新思路, 即从单纯控制糖化血红蛋白达标为目标, 到更倾向于避免低血糖、改善胰岛 B 细胞功能。该类新型抗糖尿病药物的缺点主要表现<sup>[7]</sup>: GLP-1 受体激动剂易被肠道

酶灭活,在降糖的同时会增加患者胰腺炎的风险;DPP-4 抑制剂在糖尿病合并肾功能不全患者中使用受到限制,且需依赖于生理状态下的 GLP-1 分泌,因此仍需要在个体化治疗的过程中,通过循证和转化医学研究项目来进一步确定药物适合的糖尿病类型,并观察其长期的安全性和有效性。

## 2.2 糖尿病的抗炎治疗

胰岛素抵抗和胰岛 B 细胞功能缺陷一直被认为是糖尿病发病的两个关键点,有研究发现胰岛素抵抗与炎症相关<sup>[8]</sup>,且糖尿病患者血液中某些炎性因子呈升高趋势,推测糖尿病可能是一种细胞因子介导的慢性炎症过程。研究发现,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者机体 B 细胞产生抗炎因子 IL-10 的能力降低,产生促炎因子和 IL-8 的能力增强<sup>[9]</sup>;IL-10 可以阻止炎性疾病的发展<sup>[10]</sup>,而 IL-8 与 2 型糖尿病患病关系密切<sup>[11]</sup>,这说明 B 细胞产生的细胞因子在胰岛素抵抗和糖尿病的发生和发展中起重要作用;研究人员一直在探索糖尿病的炎症机制和 B 细胞在炎症过程中的作用,Defuria 等<sup>[12]</sup>的研究最终阐明了 B 细胞在糖尿病患者体内促进炎症的机制,即通过分泌促炎细胞因子和直接作用于调节性 T 细胞发挥作用。明确 B 细胞的特殊作用机制,可以帮助人们探索治疗 2 型糖尿病的新途径,相关转化研究的目标应该是确定抗炎治疗是否可以真正转化为临床上糖尿病新的治疗手段,并明确抗炎治疗的安全性和有效性。

## 2.3 G 蛋白偶联受体 40 (GPR40) 激动剂

游离脂肪酸是刺激胰岛素分泌的重要信号,其短期急性作用可以增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (glucose-stimulated insulin secretion, GSIS)。研究发现,游离脂肪酸的 GSIS 作用是通过激活 G 蛋白偶联受体 40 (G protein-coupled receptor 40, GPR40) 实现的<sup>[13]</sup>。GPR40 主要表达于胰岛 B 细胞表面<sup>[13]</sup>。基于此, GPR40 可成为治疗糖尿病的新的潜在靶点。fasiglifam 是第一个进入 III 期临床试验且效果显著的 GPR40 激动

剂类降糖药物<sup>[14]</sup>,其在提高 GPR40 的 GSIS 作用的同时可减少低血糖风险<sup>[15]</sup>。但 GPR40 激动剂类药物与其他糖尿病治疗药物的联用效果、长期使用的安全性等问题需要进一步的深入研究,希望 GPR40 激动剂类药物可以尽快转化为临床上真正有效的降血糖药物之一。

## 2.4 减肥手术治疗肥胖 2 型糖尿病患者

糖尿病患者多合并肥胖,减少体重是基础,但长时间坚持生活方式干预和增加身体活动实现减重并不容易。研究表明,减肥手术不但可以通过减轻体重降低肥胖导致的胰岛素抵抗,同时还可以增加 GLP-1 的分泌来缓解糖尿病<sup>[16]</sup>;Ikramuddin 等<sup>[17]</sup>最新发现,对于 2 型糖尿病且合并轻至中度肥胖患者,在生活方式干预及医学治疗的基础上添加胃分流术治疗可改善血糖、低密度脂蛋白胆固醇及收缩压等代谢性风险因子水平。2011 年国际糖尿病联盟正式提出减肥手术可作为治疗糖尿病的方法<sup>[18]</sup>,我国《手术治疗糖尿病专家共识》也使我国手术治疗糖尿病研究成为热点,许多国家开始将减肥手术纳入到肥胖糖尿病患者的治疗措施中。

然而,糖尿病发病是多方面原因造成的<sup>[19]</sup>,减肥手术不可能对所有糖尿病患者都有效<sup>[18]</sup>。手术治疗糖尿病的适应证、机制、有效性、手术预后以及术后复发等问题尚不明确,糖尿病患者胰岛 B 细胞的残存数量、糖尿病病程、患者有无合并症等对减肥手术效果的影响问题,减肥手术后 GLP-1 分泌增加导致低血糖的风险问题,手术后的随访、生活方式和药物干预等都需要进一步地深入研究和确定。手术虽然可以使体重减轻、血糖得以控制,但同时也会带来高昂的支出和手术并发症等风险,尚不明确减肥手术的短期成功能否使糖尿病患者获得良好的最终结局,因此将减肥手术转化为糖尿病患者的常规治疗手段,还需要建立包括内分泌科、外科、消化科医师以及营养师在内的临床治疗体系,并具备严格的评价和随访机制。

## 2.5 干细胞治疗

正常血糖浓度依靠胰岛 B 细胞分泌胰岛素

来维持,维持胰岛 B 细胞的数量和功能正常才是防治糖尿病的根本。传统口服降糖药物和注射胰岛素不能阻止胰岛 B 细胞的功能衰退,而干细胞替代治疗可从根本上改善机体胰岛 B 细胞的缺乏,重建机体受损的胰岛。Voltarelli 等<sup>[20]</sup>和 Estrada 等<sup>[21]</sup>分别对 1 型和 2 型糖尿病患者输注自体骨髓造血干细胞,发现胰岛 B 细胞功能改善;新近研究热点诱导多能干细胞(iPS 细胞)<sup>[22]</sup>也为干细胞治疗糖尿病提供了新的选择;若能将患者自体细胞诱导分化为可感受血糖浓度变化并分泌胰岛素的胰岛 B 细胞,重建机体血糖控制体系,不但可以解决供体不足和免疫排斥等问题,也可以达到治愈糖尿病的目的,因此干细胞治疗被认为是治愈糖尿病的新希望。未来在临床上利用干细胞治疗糖尿病还需要解决很多的问题,如干细胞的来源和诱导分化方法、移植后疗效的稳定性和安全性(肿瘤风险)等,但不管从理论或技术上,干细胞治疗都是可能转化为糖尿病治疗手段的一种选择。

### 3 糖尿病健康教育的转化研究

糖尿病病程长使患者对治疗依从性差,导致并发症过早出现,因此糖尿病治疗的关键在于提高患者依从性,提高患者依从性的关键在于通过健康教育提高患者的自我管理能力,同伴支持被认为是一种可以提高患者依从性的健康管理方式<sup>[24]</sup>。糖尿病同伴支持是指对糖尿病有切身体验的人彼此之间在社会和情感方面提供帮助,使患者完成并落实自我管理的行为<sup>[23]</sup>;同伴支持可以使健康教育成果得以扩大和顺利维持,许多研究人员正尝试将同伴支持用于社区糖尿病患者的管理教育中<sup>[24]</sup>。我国糖尿病同伴支持尚处于初级阶段,2010 年在南京试点同伴支持项目,有望实现医院-社区-患者之间的一体化管理,使健康教育成果最大化。将同伴支持应用于糖尿病健康管理有多方面的优点:提高患者自我管理意识;提高对饮食运动干预和治疗的依从性;调动患者主动性以维持规律的血糖监测;促进患者之间建立良好的互助行为;有助于医生了解患者并推动医

患关系良性发展。同伴支持花费少,并可减轻医院负担、减少糖尿病管理费用<sup>[25]</sup>,适合像中国这样的糖尿病大国。

开展糖尿病同伴支持项目,需要好的公共卫生政策,需要加强医生与患者和同伴支持项目管理人员的沟通,需要将糖尿病诊疗标准和糖尿病患者个人经验相结合,需要通过转化医学理念整合各方面的力量(包括政府、临床医生、营养师、志愿者等,建立社区健康中心)等<sup>[26]</sup>。同伴支持作为提高糖尿病患者出院后自我管理的一种形式,可以发展为包括所有慢性病的管理策略,动员全社会共同参与,以阻止慢性病的流行,实现患者、医院、社会的全面获益,相信未来糖尿病患者及其他慢性病患者都可以从同伴支持中获得更多的益处。

### 4 结构化的自我血糖监测

自我血糖监测(self-monitoring of blood glucose, SMBG)是糖尿病控制的五驾马车之一,也是患者健康教育的一部分。糖尿病患者规律的 SMBG 可使内分泌科医师了解患者的血糖波动,选择合适的糖尿病治疗方案,在改善血糖控制的同时减少并延缓并发症的发生。良好的 SMBG 需要卫生工作者对患者进行相关教育,并协调好患者、糖尿病教育者、医师之间的沟通和交流,通过患者正确的自我监测、医师对监测结果的正确评估,找到合适的个体化治疗方案。

### 5 小结

要控制糖尿病的流行趋势,相关的诊疗问题还需通过转化研究项目来解决:如寻找可以预测和诊断糖尿病的精确标志物,明确糖尿病的发病机制,将有关致病环节的基础研究转化为新的治疗靶点等。把握国际转化医学研究模式,提升国内科研人员的转化医学意识,对未来加强糖尿病领域的转化研究至关重要,人们期待转化医学能够推动糖尿病领域相关研究的快速发展,并改善糖尿病的控制现状。



# 【参考文献】

- [1] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (12): 1090–1101.
- [2] Marincola FM. Translational medicine: a two-way road [J]. *J Transl Med*, 2003, 1 (1): 1.
- [3] Planas AM, Traystman RJ. Advances in translational medicine 2010 [J]. *Stroke*, 2011, 42(2): 283–284.
- [4] Bulotta A, Hui H, Anastasi E, et al. Cultured pancreatic ductal cells undergo cell cycle re-distribution and beta-cell-like differentiation in response to glucagon-like peptide-1 [J]. *J Mol Endocrinol*, 2002, 29(3): 347–360.
- [5] 朱大龙, 杨文英. 人胰高血糖素样肽-1 类似物的合理应用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2013, 11(1): 1–5.
- [6] Madsbad S. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors are favourable to glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists: no [J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(2): 132–136.
- [7] Singh S, Chang HY, Richards TM, et al. Glucagonlike Peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study [J]. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(7): 534–539.
- [8] Nikolajczyk BS, Jagannathan BM, Denis GV. The outliers become a stampede as immunometabolism reaches a tipping point [J]. *Immunol Rev*, 2012, 249(1): 253–275.
- [9] Jagannathan M, McDonnell M, Liang Y, et al. Toll-like receptors regulate B cell cytokine production in patients with diabetes [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(7): 1461–1471.
- [10] Carter NA, Vasconcellos R, Rosser EC, et al. Mice lacking endogenous IL-10-producing regulatory B cells develop exacerbated disease and present with an increased frequency of Th1/Th17 but a decrease in regulatory T cells [J]. *J Immunol*, 2011, 186(10): 5569–5579.
- [11] Jialal I, Huet BA, Kaur H, et al. Increased toll-like receptor activity in patients with metabolic syndrome [J]. *Diabetes care*, 2012, 35(4): 900–904.
- [12] Defuria J, Belkina AC, Jagannathan BM, et al. B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and an inflammatory cytokine profile [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(13): 5133–5138.
- [13] Itoh Y, Kawamata Y, Harada M, et al. Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40 [J]. *Nature*, 2003, 422(6928): 173–176.
- [14] Grogan K. Takeda's diabetes drug fasiglifam shines in Phase III [EB/OL]. [May 20, 2013]. [http://www.pharmatimes.com/Article/13-05-20/Takeda\\_s\\_diabetes\\_drug\\_fasiglifam\\_shines\\_in\\_Phase\\_III.aspx](http://www.pharmatimes.com/Article/13-05-20/Takeda_s_diabetes_drug_fasiglifam_shines_in_Phase_III.aspx).
- [15] Burant CF, Viswanathan P, Marcink J, et al. TAK-875 versus placebo or glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9824): 1403–1411.
- [16] Arterburn D, Schauer DP, Wise RE, et al. Change in predicted 10-year cardiovascular risk following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery[J]. *Obes Surg*, 2009, 19(2): 184–189.
- [17] Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 309(21): 2240–2249.
- [18] Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al. Bariatric Surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes[J]. *Arg Bras Endocrinol Metabol*, 2011, 55(6): 367–382.
- [19] 陆再英, 钟南山. 内科学 (第七版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 770–793.
- [20] Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus[J]. *JAMA*, 2007, 297(14): 1568–1576.
- [21] Estrada EJ, Valacchi F, Nicora E, et al. Combined treatment of intrapancreatic autologous bone marrow stem cells and hyperbaric oxygen in type 2 diabetes mellitus[J]. *Cell Transplant*, 2008, 17(12): 1295–1304.
- [22] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. *Cell*, 2006, 126(4): 663–676.
- [23] Athena PT, Walker C, Rivard L, et al. Improvement in diabetes care of underinsured patients enrolled in project dulce: a community-based, culturally appropriate, nurse case management and peer education diabetes care model [J]. *Diabetes care*, 2004, 27(1): 110–115.
- [24] Wu CJ, Chang AM, Courtney M, et al. Peer supporters for cardiac patients with diabetes: a randomized controlled trial [J]. *Int Nurs Rev*, 2012, 59(3): 345–352.
- [25] Long JA, Jahnle EC, Richardson DM, et al. Peer mentoring and financial incentives to improve glucose control in African American veterans: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(6): 416–424.
- [26] Caro JF, Fisher EB. A solution might be within people with diabetes themselves [J]. *Fam Pract*, 2010, 27(Suppl 1): i1–2.