

由特殊类型糖尿病谈未来糖尿病分型

肖新华



〔作者简介〕 肖新华,医学博士,主任医师,博士生和博士后导师。中国医学科学院糖尿病研究中心秘书长,中华医学会糖尿病学分会常委兼营养学组组长,中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会主任委员,中国老年保健协会糖尿病专业委员会主任委员,中国糖尿病防治康复促进会(中国糖防会)副会长,中华中医药学会糖尿病分会常委,中央保健会诊专家。参与多部学术专著编写,担任《糖尿病现代治疗学》副主编,以第一或通讯作者发表论文及综述 200 余篇,其中发表在《PNAS》、《Diabetes Care》和《Metabolism》等在内的 SCI 文章 60 余篇。主持申请多项国家级科研课题。现兼任《Diabetes Research and Clinical Practice》中文版副主编、《Diabetes Metabolism Research and Reviewer》、《Chinese Medical Journal》英文版编委以及《中华糖尿病杂志》、《内科急危重杂志》和《国际糖尿病》等杂志编委。同时任国家科技奖评审专家,国家自然科学基金评审专家,中华医学科技奖评审专家。北京市科学技术奖励评审专家。主要研究方向为糖尿病的发病机制及早期防治,以及特殊糖尿病的分子遗传学研究。

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.001

现有糖尿病诊断分型仍沿用 1999 年 WHO 标准,糖尿病主要可分为 4 大类型:1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠糖尿病和特殊类型糖尿病。1 型糖尿病可分为自身免疫性和特发性两种亚型,其中自身免疫性 1 型糖尿病又可再分为经典 1 型和缓慢起病的成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)。特殊类型糖尿病再分为 8 类,包括胰岛 β 细胞功能遗传性缺陷、胰岛素作用遗传性缺陷、胰腺外分泌疾病、内分泌疾病、药物或化学品、感染、罕见的免疫介导、相关的遗传综合征。

近 20 年来,随着分子病理学、基因组学和代谢组学等现代生物技术的发展,人们对糖尿病的认识不断深入,已经发现了大量的糖尿病新亚型。如 2000 年,日本学者提出一种 1 型糖尿病新亚型——暴发性 1 型糖尿病;特别是近 10 年来特殊类型糖尿病中的单基因糖尿病分子遗传学研究取得了突破性进展,其特殊基因突变类型正逐渐得以鉴定明确,迄今至少已经发现有 21 种与胰岛分泌和胰腺发育异常有关的新生儿糖尿病(neonatal diabetes neitus, NDM)和 14 种青少年发病的成人型糖尿病(maturity-onset diabetes of the young, MODY)。2017 年 8 月新发表在《Diabetes Care》杂志上的一篇文章又详细介绍了一种新型糖尿病——3c 型糖尿病,是由胰腺炎症、胰腺肿瘤或

胰腺手术引起的胰腺损伤导致。

总之,随着大量糖尿病新亚型的发现,过去的糖尿病诊断分型标准已远远不能满足我们的临床和科研需要。近年来糖尿病的个体化医疗或精准医疗已成为一个国际研究热点。将糖尿病分为不同的亚型可提高对糖尿病结局的预测,以利于早期干预。

2015 年 Celeste C. Thomas 根据现有研究进展提出了糖尿病初步分型框架并指出,糖尿病是以高血糖为共同特征的异质性疾病,需要进一步细化疾病的分型,临床根据细化的分型提供相应治疗(图 1)。

也有研究者提出糖尿病的精准分型并不仅仅局限于遗传学亚型。特别对于 2 型糖尿病来说,精准分型需要一个更加综合性的视角。比如,有的研究人员试图结合基因组学、蛋白组学、表观遗传学、环境因素等信息,有的科学家则通过综合患者的胰腺发育情况、胰岛功能、糖尿病相关抗体、肠促胰素活性、脂肪分布、胰岛素抵抗等临床表型进行分型讨论,还有学者提出必须同时将患者的疾病进展、对药物的治疗反应一起纳入分型体系。糖尿病学界发出了越来越多的声音呼唤新的糖尿病分型/分类方法的出台。

在 2017 欧洲糖尿病研究学会(EASD)会上,Ahlqvist 博士代表其研究团队报告了一项最新研究,对 2 型糖尿病进行新的亚组划分,观察其对临床结局的预测能力。他们根据 6 个临床变量即年龄、体重指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素分泌指数

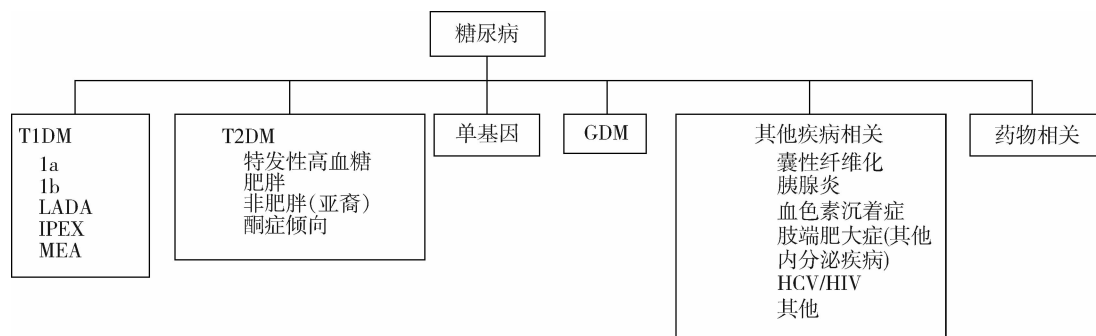


图1 糖尿病初步分型框架

(HOMA2- β)、胰岛素敏感指数(HOMA2-IR)和谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体,对糖尿病患者进行分组后,发现“严重胰岛素缺乏的糖尿病”组患者更易发生糖尿病视网膜病变;“严重胰岛素抵抗的糖尿病”组患者更易发生终末期肾病;“轻度肥胖的糖尿病”组和“轻度年龄相关的糖尿病”组仅表现出轻度的代谢紊乱,而某些2型糖尿病(T2DM)的高危SNP位点也仅与其中的个别亚组具有相关性。这正是通过上述综合性视角试图对2型糖尿病进行精准分型的一次积极有益的探索和思考。

总之,做好糖尿病分型是精准医学的前提。正如Leif Groop教授在2017年欧洲糖尿病研究学会上所说:“我们相信将来可以通过遗传、表观、基因等方法对糖尿病进行明确分型,进而为糖尿病的精准诊疗提供科学依据”。深入研究如何实现糖尿病的精细化分型,旨在为大家提供一个更加有效的方向和手段,真正实现糖尿病的精确诊断和个体化治疗。我们的临床医生也可以开展适合广大中国糖尿病人群的糖尿病精准分型研究。

(本文转载自《国际糖尿病》杂志)

(接第5页)

- 10 Welsh SJ, Dale AG, Lombardo CM, *et al.* Inhibition of the hypoxia-inducible factor pathway by a C-quadruplex binding small molecule [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 2799
- 11 Zhang D, Shi Z, Li M, *et al.* Hypoxia-induced miR-424 decreases tumor sensitivity to chemotherapy by inhibiting apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1301
- 12 Chen B, Yiping S, Ni J. Rapamycin decreases survivin expression to induce NSCLC cell apoptosis under hypoxia through inhibiting HIF-1 α induction [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39: 185-191
- 13 To KK, Poon DC, Wei Y, *et al.* Vatalanib sensitizes ABCB1 and ABCG2-overexpressing multidrug resistant colon cancer cells to chemotherapy under hypoxia [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 97 (1): 27-37
- 14 Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation [J]. *Science*, 2009, 324 (5930): 1029-1033
- 15 Du J, Xu R, Hu Z, *et al.* PI₃K and ERK-induced Rac1 activation mediates hypoxia-induced HIF-1 α expression in MCF-7 breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (9): e25213
- 16 Helmlinger G, Sckell A, Dellian M, *et al.* Acid production in glycolysis-impaired tumors provides new insights into tumor metabolism [J]. *Clin. Cancer Res*, 2002, 8 (4): 1284-1291
- 17 Li M, Song J, Pytel P. Expression of HIF-1 regulated proteins vascular endothelial growth factor, carbonic anhydrase IX and hypoxia in-

ducible gene 2 in hemangioblastomas [J]. *Folia Neuropathol*, 2014, 52 (3): 234-242

- 18 He X, Li J F, An S, *et al.* pH-sensitive drug-delivery systems for tumor targeting [J]. *Future Sci Ltd*, 2013, 4 (12): 1499-1510
- 19 Marino ML, Pellegrini P, Di Lernia G, *et al.* Autophagy is a protective mechanism for human melanoma cells under acidic stress [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (36): 30664-30676
- 20 赵敏楠. 结肠癌细胞对酸性微环境的适应及其机制研究 [D]. 山东: 山东大学医学院, 2016
- 21 Wojtkowiak JW, Verduzco D, Schramm KJ, *et al.* Gillies drug resistance and cellular adaptation to tumor acidic pH microenvironment [J]. *Mol Pharm*, 2011, 8 (6): 2032-2038
- 22 Felber AE, Dufresne MH, Leroux JC. pH-sensitive vesicles, polymeric micelles, and nanospheres prepared with polycarboxylates [J]. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012, 64 (11): 979-992
- 23 Federici C, Petrucci F, Caimi S, *et al.* Exosome release and low pH belong to a framework of resistance of human melanoma cells to cisplatin [J]. *PLoS One* 2014, 9 (2): e88193
- 24 Lee YY, Jeon HK, Hong JE, *et al.* Proton pump inhibitors enhance the effects of cytotoxic agents in chemoresistant epithelial ovarian carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (33): 35040-35050
- 25 刘艳红, 周建平, 霍美蓉. 肿瘤微环境响应型智能纳米药物载体的研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2016, 47 (2): 125-133

(收稿日期: 2017-09-12)

(修回日期: 2017-09-28)