

· 学科进展与展望 ·

中国糖尿病发生发展与干预的关键科学问题

——第68期“双清论坛”综述

张宝红¹ 叶 蕾² 毕宇芳² 王卫庆²
徐懿萍² 徐岩英¹ 宁 光²

(1 国家自然科学基金委员会医学科学部,北京 100085; 2 上海交通大学医学院附属瑞金医院,上海 200025)

[摘要] 糖尿病是一类严重威胁人类健康的复杂性疾病,近年来虽然对糖尿病的病因、发病机制以及临床诊治均取得了重要的进展,但仍有大量科学问题悬而未决。2011年9月14—15日,第68期双清论坛“我国糖尿病发生发展与干预的重要科学问题”在上海召开。来自19所高校和科研院所的30余位专家围绕论坛主题,基础与临床相结合,不同学科相互沟通,全面分析了国内外研究现状,深入探讨了该领域目前存在的科学问题,并根据中国的国情特色,提出了糖尿病领域未来重点需要发展和资助的方向以及建议。

[关键词] 糖尿病,发生发展与干预,关键科学问题,双清论坛

由国家自然科学基金委员会医学科学部和政策局联合举办的第68期双清论坛“我国糖尿病发生发展与干预的重要科学问题”于2011年9月14—15日在上海召开。本届双清论坛由上海交通大学医学院附属瑞金医院承办。主持本次论坛的主席和副主席分别是上海交通大学医学院附属瑞金医院的宁光教授和南京大学生命科学学院的张辰宇教授。来自北京大学、复旦大学、上海交通大学、南京大学、中国科学院上海生命科学研究院营养所、南京医科大学、南方医科大学、山东大学、深圳大学、中南大学、中国人民解放军第四军医大学、北京医院老年医学研究所、郑州大学、重庆医科大学、河北省人民医院、福建省人民医院、哈尔滨医科大学、中国医科大学和美国John Hopkins大学医学院等单位的30余名专家出席了会议。与会专家围绕国内外研究现状,分析和提炼了本领域重要的科学问题,并提出了我国糖尿病领域未来重点需要发展的方向和建议。

1 糖尿病及其防控形势简介

糖尿病是一组由于胰岛素分泌缺陷及(或)其生物学作用障碍引起的以血糖增高为主要表现、血管并发症为主要危害的代谢性疾病。人类关于糖尿病

最早的记录可以追溯到公元前1550年古埃及草纸上的关于“多尿”的记载,我国公元前1122年殷墟甲骨文中亦记载了“尿病”^[1]。法国生理学家Claude Bernard于17世纪中期首次确认了糖尿病患者尿糖来源于肝脏储存的糖原;之后数位科学家确认了胰腺与糖尿病之间的关系;12年后,加拿大外科医师Frederick Banting的研究小组从狗的胰腺中成功提取内分泌腺提取液;1922年历史上第一例糖尿病患者获得成功治愈;20世纪60年代初,中、德、美3国生物化学家分别独立地以氨基酸合成胰岛素,实现了人工合成胰岛素的创举^[2,3,4,5]。

根据发病机制的不同,糖尿病主要分为1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病和特殊类型的糖尿病等,其中以2型糖尿病最为常见。1型糖尿病多与自身免疫破坏胰岛 β 细胞有关,胰岛素绝对缺乏,患者多有胰岛自身抗体阳性,需要尽早进行胰岛素治疗。2型糖尿病是由遗传和环境相互作用的多因素复杂性疾病,迄今为止其具体的发病机制尚未完全阐明;患者存在胰岛素分泌的相对缺乏和胰岛素抵抗,初期可使用口服降糖药进行治疗。

糖尿病的血管并发症是糖尿病致死致残的最主要原因,常见于心、脑、肾及视网膜等。以心血管并

本文于2011年9月28日收到。

发症为例,现已公认,糖尿病是冠心病的“等危症”。大系列的荟萃分析已证实,约70%的2型糖尿病患者死于心血管并发症^[6,7,8,9]。糖尿病是冠心病的独立危险因素,其对心血管事件的影响独立于高血压和血脂紊乱等传统的危险因素。除此之外,糖尿病周围血管病变在病程较长的糖尿病患者中几乎都会出现,大量大型流行病学研究证实糖尿病周围血管病变的患病率为6.3%—22.4%^[10,11,12]。其以下肢动脉病变多见,是导致足溃疡及下肢截肢,特别是高位截肢和再次截肢的主要原因。糖尿病血管病变是临床上至今没有解决的重要问题。

伴随全球性的工业化、都市化和生活现代化,糖尿病的患病率正急剧升高,目前全球患者为3.8亿,而每年又以6%的速度增长^[13]。而对于发展中国家,由于近年经济水平的迅速增长与居民文化水平的落后,导致了更为高位的糖尿病发生率、不知晓率和并发症发生率。据专家报告,国际糖尿病组织(International Diabetes Federation, IDF)的数据显示,约有70%的2型糖尿病发生在发展中国家^[14,15]。根据中国糖尿病流行病学研究数据,中国糖尿病患者占总人口的9.7%,即糖尿病总人数9200万,糖尿病前期人群1.48亿^[16]。

总之,糖尿病具有发病率高、增长快、危害高和发病机制不明的特点,其危害在发展中国家,尤其在中国日益凸显,急需对其发生发展与干预的关键科学问题进行全面而深入的探讨,以凝练方向,加强合作。

2 国内外研究现状

2.1 国外研究现状

基于糖尿病的上述特点,半个世纪以来糖尿病领域的研究一直非常活跃,例如阐明胰岛素结构及信号传导通路、建立胰岛素测定方法、人工合成胰岛素、糖尿病病人的血糖检测以及口服降糖药的发明等。近年来,由于相关学科和技术平台的发展,糖尿病在病因、诊断、治疗以及并发症预防方面均有了进一步的突破。高糖高脂饮食、静坐的生活习惯、吸烟、饮酒以及环境内分泌干扰物^[17]等均被证实与糖尿病发生发展有关系。同时,随着全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)在白人(Caucasians)和日本人中的逐渐开展,一大批新的2型糖尿病遗传易感位点被相继发现^[18]。诊断层面,2010年美国糖尿病学会将糖基化血红蛋白大于6.5%写入糖尿病的诊断标准之一^[19],虽然目前糖

基化血红蛋白尚存在检测方法的标准化和准确性问题。在经历了罗格列酮导致缺血性心脏病的风波之后^[20],今年第六类口服降糖药——GLP-1类似物和DPP-IV抑制剂正式上市^[21],而减肥手术对糖尿病的逆转也越来越受到关注^[22]。受到循证医学发展的影响,糖尿病领域大规模的人群研究包括DCCT-EDIC、UKPDS、ACCORD、ADVANCE、VADT等,使人们认识到降压降脂在糖尿病控制中的重要性,以及血糖控制程度与心血管并发症发生的关系。尽管如此,糖尿病领域仍存在大量尚未解决的问题。国际社会目前已将糖尿病列为人类健康头号杀手的非传染性疾病(NCD)之一,2011年9月份更是在联合国总部纽约召开了预防和控制非传染性疾病的高峰会议,以商讨国际社会如何联手面对NCD危害,从联合国和政府角度加强承诺,使国际社会和各国政府对NCD早期诊断、治疗和管理高度重视,建立有效、可负担和针对全人群的医疗体系以及有效的监督和报告机制。

2.2 国内研究现状

我国对糖尿病领域的研究可以追溯到《黄帝内经》和《金匱要略》对消渴病的病因、病机、症候以及方药的论述。20世纪80年代以来,结合现代医学,中医中药防治糖尿病的研究又有了进一步的发展,其中包括合成药物(金芪降糖片等)及中药的有效成分(小蘗碱、人参皂甙等)对血糖的调控作用^[23,24]。同时在糖尿病的预防、治疗以及病因学方面我国均取得了重要的成果。值得骄傲的是,我国进行了世界上首项随机分组的糖尿病预防试验,在全世界首次证明以合理饮食和增加体力活动为主要内容的生活方式干预是极为有效的预防手段,而20年后的跟踪研究显示,糖尿病高危人群在不加干预的情况下,20年间有92%的人群会发生糖尿病,但接受为为期仅6年的生活方式干预,在20年后仍可降低糖尿病发生率43%^[25]。在治疗层面,中山大学翁建平教授研究组发现早期胰岛素强化治疗在延长糖尿病病情缓解方面优于口服降糖药^[26]。上海交通大学附属第六人民医院贾伟平教授和上海交通大学医学院附属瑞金医院宁光教授的课题组均通过大规模的人群研究发现了中国人群与西方人群共有和特有的易感基因位点^[27,28,29,30]。宁光教授的课题组最近报道了环境内分泌干扰物(双酚A)对血糖的影响^[17]。在基础研究层面,北京大学、复旦大学、清华大学、中国科学院上海生命科学研究院、南京大学、中国协和医科大学和山东大学等大学或科研院所的学者在胰岛细

胞生物学功能、糖脂代谢调控作用与稳态维持、机体摄食与能量代谢、膳食营养因子的代谢调节作用、胰岛素抵抗分子机制、糖尿病与炎症、免疫、糖尿病血管并发症发病机制等重要领域取得了重要进展,如北京大学管又飞教授在代谢性核受体在糖尿病及相关肾脏并发症发病及治疗中的作用;南京大学的张辰宇教授在能量代谢的分子作用机理以及循环 microRNA 领域;以及中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所陈雁教授在不同膳食结构、生活方式和遗传变异对代谢性疾病发病机制的影响等领域,均取得了重要的成绩。

3 会议讨论凝练的关键科学问题和建议

3.1 邀请报告

此次论坛共安排了9个邀请报告,包括:(1)上海交通大学医学院附属瑞金医院宁光教授的“2型糖尿病的临床研究进展”;(2)北京大学管又飞教授的“中国糖尿病基础研究的现状和展望”;(3)上海交通大学医学院程金科教授的“SEN1 调控炎症反应及可能在糖尿病中的作用”;(4)山东医科大学蒋凡教授的“NADPH 氧化酶与活性氧在糖尿病性血管疾病中的双面角色”;(5)南京大学生命科学院张辰宇教授的“Circulating MicroRNAs, Secreted MicroRNAs and exogenous plant microRNAs”;(6)中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所陈雁教授的“营养、代谢和2型糖尿病领域的研究进展”;(7)上海交通大学附属第六人民医院贾伟平教授的“针对中国人特点开展2型糖尿病的基础及临床研究”;(8)上海交通大学医学院附属瑞金医院陈生弟教授的“研究糖尿病参与阿尔茨海默病及其潜在的机制是重要的科学问题”;(9)John Hopkins University School of Medicine 赖声汉教授的“Diabetes and Cancers”。论坛还在专家报告期间以及论坛最后安排了讨论时间。

3.2 讨论并凝练出今后研究的关键科学问题

(1)本次论坛围绕目前国内外糖尿病研究领域的重点热点问题进行了深入的研讨和学术交流,涵盖糖尿病的病因(遗传、营养、运动)、发病机制(炎症、氧化应激)、血管并发症、相关疾病(阿尔茨海默病、肿瘤)、诊断(循环 microRNA)、防治(膳食结构的合理化、生活方式的改变)以及未来相关技术平台的集合(代谢性疾病模式动物库、代谢与表型分析中心与平台)等,讨论、凝练和集成了目前我们糖尿病研究领域的若干关键科学问题和未来重点的发展方向。

(2)专家们认为今后我国糖尿病发生发展与干预的24个关键科学问题如下:(i)我国2型糖尿病发生、发展的分子及表观遗传学特征;(ii)调控胰岛 β 细胞量和功能的激素网络及其作用机制;(iii)代谢性炎症在胰岛素抵抗发生、发展及治疗中的作用;(iv)糖脂代谢稳态的转录调控机制及分子分型;(v)2型糖尿病重要靶器官损害分子信号机制和早期防治;(vi)营养干预及运动改善2型糖尿病及其并发症的分子基础;(vii)机体对营养素的感应机制;(viii)不同营养素对代谢通路的调控机制(蛋白修饰与表观遗传);(ix)全新的营养摄入分析手段与技术的建立;(x)机体宏量与微量营养素的结构性改变与2型糖尿病的关系;(xi)重塑机体宏量与微量营养素的结构干预2型糖尿病;(xii)肝脏在代谢调控中的功能;(xiii)食欲的调控研究;(xiv)褐色脂肪的替代研究;(xv)代谢性记忆与肝脂肪含量研究;(xvi)不同国家合作的代谢组学研究并扩大到妊娠糖尿病与成人糖尿病的胚胎起源;(xvii)肠道内分泌功能研究;(xviii)中枢神经系统与代谢;(xix)基于肝、肌肉及中枢胰岛素抵抗的糖尿病分型或分子亚型;(xx)胰岛素抵抗与胰岛细胞功能与分泌的时空调控;(xxi)2型糖尿病易感基因功能的研究;(xxii)2型糖尿病恶性肿瘤发生风险增加的临床与机制研究;(xxiii)血管上胰岛素功能与信号通路;(xxiv)从组学水平研究亚细胞器的氧化应激等等。

3.3 关于未来研究方向的建议

论坛主席在总结发言中指出,要重视多学科交流与合作,包括临床、基础,内分泌代谢与肝脏、肠道、营养、心血管、肿瘤及中枢神经系统的临床与基础研究等,从而设计科学的临床实验去验证基础科学的重大发现,同时让临床问题引起更多基础科学人员的反思,从而成为关键科学问题。另外,宁光教授认为急需设计实验验证环境和遗传的交互作用对糖尿病发生发展的影响。

本次论坛提出了目前我国糖尿病发生发展与干预的若干关键科学问题以及科学建议,为我国该领域的专家提供了一个深入交流的平台,更为重要的是,为我国在该领域的发展以及国家自然科学基金委员会的重点资助指明了方向。近年来中国糖尿病相关领域的基础和临床研究取得了长足的发展和科学实力,希望有更多中国科学家在国家自然科学基金的支持下,不断探索,并逐渐将取得的成果转化为临床应用,造福人类。

参 考 文 献

- [1] 许曼音等. 糖尿病学. 上海: 上海科学技术出版社, 2008.
- [2] Bernard, Claude. An Introduction to the Study of Experimental Medicine, 1865. First English translation by Henry Copley Greene, published by Macmillan & Co, Ltd, 1927, reprinted in 1949.
- [3] Von Mehring J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach pancreas extirpation. Arch Exp Pathol Pharmacol, 1890, 26: 371—387.
- [4] Banting FG, Best CH, Collip JB et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. CMAJ, 1991, 145, 10: 1281—1286.
- [5] McFarlane IA, Bliss M, Jackson JGL et al. The history of diabetes mellitus, in Textbook of Diabetes, 2nd edn, 1997.
- [6] Niskanen L, Turpeinen A, Penttila I et al. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes; a 15-year follow-up from the time of diagnosis. Diabetes Care, 1998, 21: 1861—1869.
- [7] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet, 2009, 373:1765—1772.
- [8] Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med, 2004, 141:421—431.
- [9] Carter RE, Lackland DT, Cleary PA et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive treatment of diabetes is associated with a reduced rate of peripheral arterial calcification in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care, 2007, 30: 2646—2648.
- [10] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ, 1998, 317: 703—713.
- [11] Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN et al. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population; the Hoorn study. Diabetologia, 1995, 38: 86—96.
- [12] MacGregor AS, Price JF, Hau CM et al. Role of systolic blood pressure and plasma triglycerides in diabetic peripheral arterial disease. The Edinburgh artery study. Diabetes Care, 1999, 22:453—458.
- [13] van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010, 17(Suppl 1):S3—8.
- [14] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 87:4—14.
- [15] Misra A, Singhal N, Khurana L. Obesity, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes in developing countries: role of dietary fats and oils. J Am Coll Nutr, 2010, 29(3 Suppl): 289S-301S.
- [16] Yang W, Lu J, Weng J et al. China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. Prevalence of diabetes among men and women in China. N Engl J Med, 2010, 362: 1090—1101.
- [17] Ning G, Bi Y, Wang T et al. Relationship of Urinary Bisphenol A Concentration to Risk for Prevalent Type 2 Diabetes in Chinese Adults; A Cross-sectional Analysis. Ann Intern Med, 2011, 155:368—374.
- [18] Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. Nat Genet, 2010, 42: 579—589.
- [19] International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care, 2009, 32:1327—1334.
- [20] Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited; an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. Arch Intern Med, 2010, 170:1191—1201.
- [21] Drucker DJ. Incretin-Based Therapy and the Quest for Sustained Improvements in β -Cell Health. Diabetes Care, 2011, 34:2133—2135.
- [22] Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM et al. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. Annu Rev Med, 2010, 61:393—411.
- [23] Zhang Y, Li X, Zou D et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93:2559—2565.
- [24] Zhang Z, Li X, Lv W et al. Ginsenoside Re reduces insulin resistance through inhibition of c-Jun NH2-terminal kinase and nuclear factor- κ B. Mol Endocrinol, 2008, 22:186—195.
- [25] Li G, Zhang P, Wang J et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet, 2008, 371:1783—1789.
- [26] Weng J, Li Y, Xu W et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes; a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet, 2008 371:1753—1760.
- [27] Hu C, Zhang R, Wang C et al. Lack of association between genetic polymorphisms within DUSP12-ATF6 locus and glucose metabolism related traits in a Chinese population. BMC Med Genet, 2011, 12:3.
- [28] Hu C, Zhang R, Yu W et al. CPVL/CHN2 Genetic Variant Is Associated With Diabetic Retinopathy in Chinese Type 2 Diabetic Patients. Diabetes, 2011 Sep 12. [Epub ahead of print]
- [29] Xiang J, Li XY, Xu M et al. Zinc transporter-8 gene (SLC30A8) is associated with type 2 diabetes in Chinese. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93: 4107—4112.
- [30] Xu M, Bi Y, Xu Y et al. Combined effects of 19 common variations on type 2 diabetes in Chinese: results from two community-based studies. 2011, PLoS One, 5: e14022.

(下转 93 页)

我校一直以来通过实施人才引进与培养计划，加大对海内外优秀青年人才的吸引与培养。这几年学校在引进高端人才方面已取得了积极的成效。学校开通“绿色通道”后，已引进高端人才 251 人。其中讲席教授 64 人，特聘教授 100 人，学科带头人 16 人，特别研究员 71 人，国家“千人计划”总数已达 49 人^[4]。近几年我校引进的 35 岁以下优秀青年人才中很多人都获得青年科学基金的资助，他们在科学基金的支持下，很快成为学科带头人，为对接国家重大战略需求和承担国家级重大项目奠定基础。

4 结束语

基础研究是高新技术发展的重要源泉，是培育创新人才的摇篮，是建设先进文化的基础，是未来科技发展的内在动力^[5]。根据自然科学基金委“十二五”发展的总体战略和总体部署要求，以及自然科学基金委 19 个学科未来 5 年重点扶持的学科和发展

方向规划和科学部优先发展领域，结合我校学科发展情况，今后我们将继续努力做好科学基金管理工 作，紧密对接国家需求，进一步加强我校优势学科的人才引进和培养，加强学校对重点等大项目申报的策划、组织和协调工作，使上海交通大学科学基金管理工 作更上一层楼。

参 考 文 献

- [1] 国家自然科学基金委员会编著. 2011 年度国家自然科学基金项目指南. 北京: 科学出版社, 2010.
- [2] 张艳, 管海兵, 彭颖红. 谈上海交通大学国家自然科学基金资助项目的申请与管理. 中国科学基金, 2008, (5): 309—311.
- [3] 刘喜珍, 白坤朝. 国家自然科学基金资助项目成果管理的实践与认识. 中国科学基金, 2008(4): 232—234.
- [4] 上海交通大学新闻网 <http://news.sjtu.edu.cn/info/news/content/106046.htm>
- [5] 国家自然科学基金“十二五”发展规划. http://www.nsf.gov.cn/nsfc/cen/bzgh_125/index.html

ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF PROGRAMS OF NATIONAL NATURAL SCIENCE FOUNDATION OF CHINA IN SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY DURING THE PERIOD OF “THE 11TH FIVE-YEAR PLAN”

Zhang Yan Guan Xinping Peng Yinghong
(Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

(上接 73 页)

REVIEW OF THE 68TH SHUANGQING FORUM ENTITLED “THE KEY SCIENTIFIC QUESTIONS ON PATHOGENESIS AND INTERVENTION OF DIABETES IN CHINA”

Zhang Baohong¹ Ye Lei² Bi Yufang² Wang Weiqing² Xu Yipping²
Xu Yanying¹ Ning Guang²

(1 Department of Health Sciences, NSFC, Beijing 100085, 2 Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025)

Abstract Diabetes is a kind of life-threatening complicated disease. In recent years, important progresses were made in the pathogenesis and the treatment in Diabetes, but there are still lots of scientific issues suspended. The 68th Shuangqing Forum sponsored by National Natural Science Foundation of China entitled “the key scientific questions on pathogenesis and intervention of diabetes in China” was held in Shanghai during September 14—15, 2011. More than 30 experts from 19 universities and scientific research institutions in the field attended the forum. In combination with basic research and diabetes clinic, the participants shared their opinions with based on the forum theme, different disciplines, analyzed the international current research status, thoroughly discussed the key scientific issues in China. Some key and priority funding areas and suggestions on diabetes research were proposed in the forum.

Key words diabetes, shuangqing forum, pathogenesis and intervention, the key scientific questions