

· 会议连线 ·

2021 ENDO 年会:甲状腺疾病专题会议纪要

徐书杭

南京中医药大学附属中西医结合医院(江苏省中西医结合医院)内分泌科 210028

通信作者:徐书杭, Email: shuhangxu@163.com

基金项目:2020 年江苏省重点研发计划(BE2020726)

2021 ENDO annual meeting: summary of thyroid diseases Xu Shuhang. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China
Corresponding author: Xu Shuhang, Email: shuhangxu@163.com

Fund program: Key R & D Plan of Jiangsu Province in 2020 (BE2020726)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210506-05007

2021 年 3 月 20 至 23 日,第 103 届美国内分泌学会(ENDO)年会于线上召开。本次年会内容精彩纷呈,涉及内分泌领域多个专题,汇集了来自世界各国专家、学者,分享学术前沿进展、交流临床诊疗经验。受疫情影响,本次会议内容较为集中,但仍然丰富,亮点频现,涉及甲状腺功能异常、甲状腺结节、甲状腺癌、孕妇和老年人等特殊人群的甲状腺疾病、免疫检查点抑制剂(ICI)与甲状腺、甲状腺激素与生长和再生等多个专题。笔者攫取本次会议中有关甲状腺的精彩内容,以飨读者。

1 三碘甲状腺原氨酸钠与老年亚临床甲状腺功能减退

亚临床甲状腺功能减退(SCH)是指血清促甲状腺激素(TSH)水平升高($\geq 4.50 \mu\text{IU/ml}$),但游离甲状腺素(FT_4)水平在正常参考值范围内。老年人 SCH 的治疗与否,一直备受关注。已有不少针对老年 SCH 患者进行左甲状腺素(LT_4)替代治疗的随机对照研究,纳入 ≥ 65 岁的老年持续性 SCH 人群,发现 LT_4 干预后甲状腺功能减退(甲减)症状、生活质量、疲劳、骨密度、骨转换标志物、心功能等方面并未得到明显改善^[1-3]。但值得注意的是, LT_4 替代疗法并不能在所有组织中达到足够的三碘甲状腺原氨酸(T_3)水平,但 LT_4 与三碘甲状腺原氨酸钠(LT_3)联合却可以达到。2011 年, Celi 等^[4]对 14 例普通成

年甲减患者进行了 LT_4 和 LT_3 对比的随机双盲交叉临床试验,结果发现,用与 LT_4 等效剂量(相对于垂体)的 LT_3 治疗可减轻体重,对脂质代谢作用更强,而未检测到心血管功能或胰岛素敏感性的差异。但该治疗方法在老年 SCH 患者中效果如何,仍未得到很好研究。

2018 年,一项旨在评估 LT_4 或 LT_3 治疗后是否有不同的终末器官功能反应的随机、双盲交叉研究已在线注册登记(NCT02399475)。本次会议中,来自美国宾夕法尼亚的 Meizlik 教授介绍了该研究的部分结果。在该研究中,纳入 14 例年龄 ≥ 70 岁、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阴性的持续性 SCH 老年人群, LT_3 或 LT_4 每日给予 3 次,TSH 调控目标为 $0.5 \sim 1.5 \text{ mIU/L}$ 。结果发现, LT_4 和 LT_3 需要接近完全替代剂量才能将 TSH 调控至目标水平, LT_4 和 LT_3 治疗后受试者在生活质量、甲减症状、骨密度、认知力、心率、血压及高密度脂蛋白-胆固醇等方面无明显差异。有意思的是, LT_3 治疗后甘油三酯降低,与 LT_4 治疗相比, LT_3 治疗后体重 [LT_4 : $(70.6 \pm 12.5) \text{ kg}$ 比 LT_3 : $(68.5 \pm 11.9) \text{ kg}$, $P=0.009$]、总胆固醇 ($10.9\% \pm 10.0\%$, $P=0.002$)、低密度脂蛋白-胆固醇 ($13.3\% \pm 12.1\%$, $P=0.002$) 等指标下降更为明显。这表明对于持续性老年 SCH 患者,以同等剂量的 LT_3 替代 LT_4 可减轻体重,改善脂质。

但 Meizlik 教授强调,本研究旨在仅观察 LT_4 与 LT_3 在使用剂量下存在的生理反应差异,而非比较 SCH 的治疗选择。因此,对老年 SCH 的治疗, LT_3 的常规使用与否,仍有较多不清楚之处,值得进一步探讨。

2 甲状腺激素与发育和再生

在“甲状腺激素与发育和再生”专题中,分别由 Guo Huang、Frederic Flamant 和 Mary E. Gilbert 3 位教授作了专题报告。

来自美国加州大学旧金山分校心血管研究所的 Huang 教授在“甲状腺激素在获得温血过程中调控心脏再生能力”的报告中,探讨了甲状腺激素、心脏发育和修复以及温血进化之间的关联性。哺乳动物心脏再生潜能的丧失,可能是心脏病发生与加重的重要原因之一,其与出生后的恒温发育有关。他们发现,41 个物种的二倍体心肌细胞丰度符合 Kleiber 定律(代谢与体重的幂律标度),与标准代谢率、体温和血清甲状腺激素水平呈负相关。甲状腺激素信号失活减少小鼠心肌细胞多倍体化,延迟细胞周期停滞,在成年期保留了心脏的再生潜能^[5]。相反,外源性甲状腺激素抑制斑马鱼心脏再生。因此,他们认为,成年哺乳动物心肌再生能力的丧失可能是由甲状腺激素增加引发的。

法国 Flamant 教授围绕“甲状腺激素在脑发育中的作用”做了专题报告。甲状腺激素对中枢神经系统的正常发育是非常重要的,甲减患者会出现严重的智力迟钝综合征。哺乳动物中存在两种主要的甲状腺激素受体,分别为甲状腺激素受体(TR) $\alpha 1$ 和 $TR\beta 1$,他们是具有相似特性的转录因子。哺乳动物的大脑发育主要依赖于 $TR\alpha 1$ 介导的甲状腺激素信号转导。 T_3 和 $TR\alpha 1$ 同时存在于所有的神经元细胞类型中,他们的主要功能之一就是确保 γ -氨基丁酸(GABA)能神经元的成熟。不同 GABA 能神经元的成熟可以被 $TR\alpha 1$ 突变所阻断。在纹状体中 $TR\alpha 1$ 的靶向基因数量比想象的要少。纹状体的基因表达是激素干扰物引起的神经发育缺陷的一个敏感终点。

美国 Gilbert 教授的报告题为“环境污染物、甲状腺激素和脑发育”。甲状腺干扰物(TDCs)无处不

在,不同程度地干扰甲状腺激素的作用,干扰胎儿、新生儿及儿童的大脑发育,降低母体对胎儿的甲状腺激素供应和(或)直接降低胎儿的甲状腺功能。怀孕早期母亲甲状腺激素水平异常与后代智商下降和大脑结构改变有关。在母体暴露于丙基硫氧嘧啶(PTU)诱导的甲状腺功能减退的啮齿动物模型中存在皮下带状灰质异位症,后者可持续存在于成年后代中,表现为尽管终止暴露后甲状腺功能恢复正常,但这些后代对癫痫发作的敏感性增加。他们发现,在无明显甲减迹象时,低剂量经典干扰物就足以损害大脑发育。同时,在不改变母体血清激素水平的情况下,后代的结构畸形已较为明显,且不局限于药物和饮用水污染物。

3 妊娠与甲状腺功能异常

来自伯明翰大学的内分泌学教授 Kristien Boelaert 讨论了妊娠期甲状腺功能的的管理。Boelaert 教授认为,SCH 可增加妊娠不良结局风险,如流产、早产等,但对胎儿神经智力发育的影响尚不明确。一项 CATS 研究评估了妊娠早期服用 LT_4 治疗对后代 3 岁时认知功能的影响,发现治疗组和对照组儿童无显著差异。同时,对部分 TPOAb 阳性的 SCH 孕妇, LT_4 治疗可降低早产风险,但 TPOAb 阴性时, LT_4 治疗并未降低 TSH 在 2.5 ~ 4 mIU/L 孕妇的早产率,仅当 TSH ≥ 4.0 mIU/L 时方有获益。妊娠期甲状腺毒症多由妊娠一过性甲状腺毒症引起,仅约 10% 由 Graves 病引起,若未得到良好控制,可增加 45% 的流产风险。妊娠早期服用抗甲状腺药物(ATD)会增加先天性畸形的风险,特别是对于孕妇接受甲硫咪唑或 2 种 ATD 药物治疗的孕妇。鉴于 PTU 与血浆蛋白结合比例高、胎盘通过率低于甲硫咪唑(MMI,他巴唑),Boelaert 教授建议妊娠前 3 个月服用 PTU,后 6 个月服用卡比马唑,随访期间可根据甲状腺功能尽量降低剂量甚至停药,尽量保持 FT_4 在正常范围上限。

4 放射性碘治疗甲状腺功能亢进(甲亢)与癌症风险

由科罗拉多大学的 Bryan 教授主持,来自美国国立卫生研究院(NIH)的 Cari 教授和拉什大学医学

中心的Brian教授进行了一场关于“甲亢患者接受放射性碘(RAI)治疗后是否会引发癌症”的精彩讨论。

Cari教授所在研究团队进行的一项大型、多中心的合作性甲状腺毒症治疗随访研究(CTTFUS)数据显示,RAI会增加机体甲状腺外器官和组织的癌症风险,包括乳腺癌在内的所有实体癌死亡风险与RAI剂量呈正相关。但Brian教授对这一结果持审慎态度,在汇总近40年的相关文献后,他发现不同研究纳入的人群特征、观察指标和最终的研究结果并不一致。研究之间较强的异质性和诸多的混杂因素使得RAI与癌症风险之间的相关性难以真正明确。值得注意的是,目前的研究并没有排除甲亢本身对癌症的影响。他认为,最好将CTTFUS结果看作同类型研究的补充说明,而非证据。未来可能需要设计一个高质量的临床随机对照试验,分析出RAI治疗与甲亢患者癌症之间的关系。最后,Cari教授总结认为,RAI治疗甲亢的有效性毋庸置疑,但安全性受个体差异影响。在决定治疗方式时,应与患者充分沟通相关治疗风险,努力权衡获益与风险。

5 甲状腺结节和应对选择

在“甲状腺结节:切除、消除还是听之任之”的专题会议中,由来自加拿大卡尔加里大学的Ghaznavi教授陆续列出4类情况各异的实性低回声甲状腺结节案例,其他5位教授针对结节的诊治各抒己见。这4个病例分别为:(1)男性,68岁,大小为3.1 cm的高功能腺瘤。(2)女性,35岁,大小为0.7 cm的低回声结节。(3)女性,56岁,大小为3.4 cm的实性低回声结节,细针穿刺细胞学为Bethesda III级,即意义不明的细胞非典型病变或意义不明确的滤泡性病变(AUS/FLUS)。(4)女性,42岁,左叶甲状腺下极3.2 cm的实性低回声结节,细胞学结果为甲状腺乳头状癌,右叶有2个微小结节(大小分别为2 mm和4 mm),超声未见转移性淋巴结。

针对这4个病例,基于美国甲状腺学会、美国放射学会甲状腺影像报告和数据系统(TIRADS)、Bethesda细胞学报告系统的相关推荐,提出合理的处置。其中,有不少值得注意之处。首先,对于细胞

学不确定的甲状腺结节,可以选择密切观察,也可以选择二代测序芯片在内的多种分子检测辅助诊断,若分子检测结果阴性,提示结节良性的可能性较大,后续可以选择手术或者积极观察。其次,在甲状腺高功能腺瘤治疗选择中,有专家提出射频消融(RFA)也可成为选择之一,后者可以显著缩小结节的体积,并恢复甲状腺功能。再次,高危甲状腺微小结节/甲状腺微小乳头状癌接受积极观察时,一方面需要结合超声图像,通过观察结节的包膜是否完整、与气管的位置等判断结节有无其他侵袭性特征,以明确结节是否符合观察指征,另一方面也要结合患者的依从性。最后,RFA也是低危微小甲状腺癌的治疗选择,现有的临床研究支持其具备良好的有效性和安全性。

6 甲状腺癌与术后随访

甲状腺癌应该接受随访,但是否出现了过度随访,这是个新的疑惑。来自美国密歇根大学的Megan R. Haymart教授就甲状腺癌的随访频率进行了讨论。

分化型甲状腺癌(DTC)患者术后有一定的复发或转移风险,需要长期随访。2015年美国甲状腺学会发布的指南建议,甲状腺激素治疗期间应每隔6~12个月复查血清甲状腺球蛋白(Tg),对于低危患者可将随访问隔拉长至12~24个月;对于行甲状腺全切但未行RAI治疗或行甲状腺腺叶切除术的患者,术后建议定期监测Tg;术后应根据患者的复发风险和Tg水平,在6~12个月内进行颈部超声检查,评估甲状腺床和颈部中央区、颈侧区的淋巴结状态,而后定期随访。Haymart教授指出,若Tg检测较为敏感,则在低危患者中无须行重组人促甲状腺激素(rhTSH)刺激后Tg检测或重复RAI扫描;避免在无任何复发迹象的低危患者中进行频繁的颈部超声检查;尽管Tg对甲状腺全切术后肿瘤复发有一定的预测价值,但对行甲状腺腺叶切除的患者其预测价值尚不明确。未来需要更多的研究确定甲状腺癌患者术后最佳随访监测策略,根据风险等级、治疗方法和患者对治疗的反应进行调整。

7 蛋白组学与甲状腺髓样癌

甲状腺髓样癌(MTC)约占所有甲状腺癌的5%,家族性病例经常发生于RET基因突变,可见于多发性内分泌腺瘤病(MEN)2A和MEN 2B的疾病患者。来自美国俄亥俄州大学Wayne Miles教授研究团队对原发性MTC细胞株进行蛋白组学分析,研究发现,与正常C细胞相比,MEN2A患者肿瘤细胞的蛋白质组学差异显著。MTC肿瘤细胞株在RET、CAPN通路中显示出更高水平的表达。CAPN1是一种肽链剪切酶,在控制细胞生长和增殖中起着关键的调节作用,能拮抗并抑制NF1的功能,促进鼠肉瘤病毒基因(RAS)、丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)和细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路,从而促进肿瘤的增殖。该研究结果显示,CAPN1在所有MTC肿瘤细胞样本中均显著上调,CAPN1抑制剂作为高特异性小分子抑制剂,表现出对MTC肿瘤细胞较高的敏感性,同时可以协同增强肿瘤强靶药物Vendetinib、LOXO的作用。Miles教授强调,目前缺乏关于CAPN1抑制剂在MTC治疗中的有效性研究,CAPN1在MTC肿瘤细胞的表达上调是否可作为MTC诊断的标志物尚不得而知。

8 ICI治疗与甲状腺免疫相关不良事件

在“甲状腺癌和自身免疫”专题中,来自澳大利亚悉尼大学的Muir教授分享了一项ICI治疗后甲状腺免疫相关不良事件(irAEs)的多中心回顾性队列研究。甲状腺是内分泌腺中最常参与自身免疫且易患癌症的器官,甲状腺功能障碍是最常见的irAEs之一。ICI联合应用时甲状腺功能障碍发生率最高,但其发生率、发生机制及相关因素等尚不清楚。Muir等纳入1 246例接受ICI治疗的晚期和转移性黑色素瘤患者进行观察,中位年龄为65岁,其中男性824例(66%),中位随访时间为11.3个月。结果发现,甲状腺irAEs总发生率为42%,有多种生化表型,大多数为亚临床型(19%, $n=234$),其次为显性甲

亢(12%, $n=154$)。观察相关因素时发现,患者年龄较小、女性、ICI联合应用及抗甲状腺抗体阳性与甲状腺irAEs发生相关。临床甲亢可增加免疫反应,使甲状腺irAEs发生率随时间延长而显著下降,同时与非甲状腺性irAEs发生显著相关。对晚期和转移性黑色素瘤患者生存进行分析,发现临床甲亢与总生存率及无进展生存期增加显著相关。因此,他认为,ICI相关的甲状腺irAEs非单一疾病过程的表现,不同表型显示不同的发生率、发生机制及疾病相关因素,尚需更多的研究进展以进一步深入了解。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism[J]. N Engl J Med, 2017, 376(26):2534-2544. DOI:10.1056/NEJMoa1603825.
- [2] Gonzalez Rodriguez E, Stuber M, Del Giovane C, et al. Skeletal effects of levothyroxine for subclinical hypothyroidism in older adults: a TRUST randomized trial nested study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(1):dgz058. DOI:10.1210/clinem/dgz058.
- [3] Wildisen L, Feller M, Del Giovane C, et al. Effect of levothyroxine therapy on the development of depressive symptoms in older adults with subclinical hypothyroidism: an ancillary study of a randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(2):e2036645. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.36645.
- [4] Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(11):3466-3474. DOI:10.1210/jc.2011-1329.
- [5] Hirose K, Payumo AY, Cutie S, et al. Evidence for hormonal control of heart regenerative capacity during endothermy acquisition[J]. Science, 2019, 364(6436):184-188. DOI:10.1126/science.aar2038.

(收稿日期:2021-05-06)

(本文编辑:刘欣)

· 会议连线 ·

2021 ENDO 年会: 心血管疾病与代谢性疾病关系专题会议纪要

胡承

上海交通大学附属第六人民医院, 上海市糖尿病研究所 200233

通信作者: 胡承, Email: alfredhc@sjtu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210409-04018

2021 ENDO annual meeting: summary of cardiovascular and metabolic diseases Hu Cheng. Shanghai

Diabetes Institute, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Corresponding author: Hu Cheng, Email: alfredhc@sjtu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210409-04018

2021 年 3 月 22 日至 23 日, 美国内分泌协会 (ENDO) 年会如期举行。世界各地著名的研究者、临床医生和教育家汇聚一堂向全世界汇报了内分泌与代谢性疾病领域的最新研究进展。

在诸多影响心血管事件发生的因素中, 代谢性疾病是主要因素, 主要有高血压、肥胖、胰岛素抵抗等。深入研究这些风险因素将有助于控制心血管事件的发生, 延长寿命, 提升患者的生存质量, 解决社会公共卫生问题并减轻财政负担。此次 ENDO 会议主要从以下 4 个方面对心血管和代谢性疾病的关系提出新见解。

1 肌内脂肪形成新机制: 成纤维细胞生长因子 2 及其信号通路

衰老、肥胖和 2 型糖尿病发生、发展中可出现骨骼肌纤维之间的脂肪沉积, 即肌内脂肪组织 (IMAT), 后者可导致胰岛素抵抗、肌肉强度丧失以及老年人的活动能力受损。目前已知骨骼肌含有前脂肪细胞祖细胞, 也称为纤维/脂肪生成祖细胞 (FAP), 通常不形成脂肪细胞, 在肌肉损伤时可进行增殖, 以提供足够的祖细胞满足肌肉修复的需要。然而, 在衰老、肥胖及 2 型糖尿病的病理环境影响下, 一旦出现肌肉损伤, FAP 将分化为脂肪细胞并产生 IMAT。引发这一改变的分子机制尚不清楚。本期会议中, 来自瑞士苏黎世大学医院的 Sebastian Mathes 等应用分子克隆及基因编辑技术, 经多次筛选最终定位到成纤维细胞生长因子-2 (FGF-2) 信号通路中^[1]。研究发现 FGF-2 是肌细胞生成主要调控因子——microRNA29a (miR-29a) 的上游调控因子, 通过 MEK1/2/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路增强 miR-29a 启动子活性和基因表达, 从而降低

miR-29a 的保守靶基因 SPARC (一种成脂抑制蛋白) 的表达。其主要机制是 FGF-2 通过激活转录因子 FRA-1, 后者可激活 miR-29a 启动子近端进化保守的转录因子激活蛋白 (AP)-1 位点元件, 进而诱导 miR-29a/SPARC 轴, 参与 FAP 的分化及 IMAT 的形成。此外, 在老年人群中亦发现骨骼肌 FGF-2 依赖信号激活和 IMAT 的增加。因此, FGF-2 不仅刺激肌肉生长, 而且通过靶向调节 FAPs 促进肌肉内脂肪形成。总之, Sebastian Mathes 等的研究证实 FGF-2 在成年骨骼肌中具有不同作用, 并为治疗衰老相关的骨骼肌内脂肪沉积提供了新的途径。然而, FGF-2 是如何影响转录因子 FRA-1 的激活依旧不明。此外, FGF 家族中的其他因子是否对肌内脂肪形成有相似作用仍需要后续研究证实。

2 代谢性疾病患者中不同 GPR17 变异体的鉴定和功能分析

GPR17 是 G 蛋白耦联受体 (GPCR) 家族中的一员, 通常被广泛视为“孤儿”受体, 主要在中枢神经系统神经组织中表达。有学者已报道 GPR17 可改善葡萄糖稳态、体重和体脂^[2-4], 揭示 GPR17 是一个潜在的治疗代谢性疾病的靶点。然而, GPR17 是否参与了代谢性疾病的发生尚不清楚。Jason Conley 等纳入 1 622 例临床表现为严重胰岛素抵抗、高胆固醇血症和肥胖的患者以及 2 432 例对照者, 通过检测和分析 GPR17 编码序列, 在整个队列中发现 18 个非同义 GPR17 变异, 包括 8 个疾病队列所独有的变异。由于所有变异频率 (AF) 过低 (AF < 0.01) 而未进行变异体与疾病的相关性分析。随后, 对其中 9 个 GPR17 变异体 (F43L、V96M、V103M、D105N、A131T、G136S、R248Q、R301H 和 G354V) 的蛋白表达

水平、细胞定位和下游信号通路进行了分析。研究发现,9 个 GPR17 变异体的蛋白表达水平和亚细胞定位都与野生型 GPR17 相似。由于目前并未确定内源性 GPR17 配体,Jason Conley 等使用合成的 GPR17 激动剂 MDL29.951 来定量测量 GPR17 变异体的下游信号,发现 MDL29.951 激活 GPR17 受体后可引起下列变化:(1)引起三磷酸鸟苷(GTP)与 $G_{i\alpha}$ 结合,进一步抑制腺苷酸环化酶(AC),进而降低细胞内的环磷酸腺苷(cAMP)水平。(2)激活的 GPR17 受体引起 GTP 与 $G_{q\alpha}$ 结合,激活 β 型磷脂酶 C (PLC- β) 信号通路,动员细胞内 Ca^{2+} 水平。(3)激活的 GPR17 受体可通过招募 β -arrestin,激活下游的 ERK1/2 信号通路。研究发现,GPR17-G136S 变异体失去激动剂介导的 cAMP、 Ca^{2+} 和 β -arrestin 信号改变,GPR17-V96M 保留了 GPR17 野生型的 cAMP 抑制效应,但 Ca^{2+} 和 β -arrestin 信号受损,GPR17-D105N 的 cAMP 和 Ca^{2+} 信号改变反应均受损,但对激动剂刺激的 β -arrestin 招募反应增强,GPR17-G354V 保留了激动剂对 cAMP 和 Ca^{2+} 的调节功能,但对 β -arrestin 的招募反应减弱。总之,以上对代谢性疾病患者中 GPR17 变异体的鉴定和功能分析表明,GPR17 受体变异具有不同的信号传导模式,对不同信号也可能表现出不同的信号传递。这些结果将有助于我们理解 GPR17 在代谢调控中的分子信号机制。

3 钠-葡萄糖共转运体-2 抑制剂抑制交感神经系统的机制

最近报道在神经源性高血压小鼠模型中,钠-葡萄糖共转运体(SGLT-2)抑制剂达格列净可降低肾脏酪氨酸羟化酶(TH)和去甲肾上腺素(NE)水平,进而降低血压,改善内皮功能障碍。这表明达格列净可以对抗交感神经系统(SNS)的过度活跃及其对慢性心力衰竭(CHF)的不利作用。肾上腺蛋白偶联受体激酶(GRK)-2 的上调是循环血液中儿茶酚胺(CA)升高和 SNS 亢进的主要驱动因素,特别是在 CHF 中。其机制主要为 GRK2 上调引起的肾上腺交感抑制 α_2 肾上腺素能受体(ARs)严重失调,导致 CA 分泌不受抑制,呈现长期升高水平。那么达格列净抑制 SGLT2 是否可能通过拮抗 GRK-2 对肾上腺嗜铬细胞 α_2 ARs 的作用进而降低肾上腺交感神经系统的过度活跃呢?Anastasios Lymperopoulos 等在此次会议中对此进行报道,他们通过比较达格列净和对照组分别处理的成年雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠发现,与对照组相比,用达格列净连续治疗 7 d 导致血液循环中 NE 水平显著降低。此外,达格列净治疗组的肾上腺 TH 和 GRK-2 mRNA 水平显著降低。进一步研究发现,达格列净组与对照组相比, α_2 AR

密度更高。体外实验中,通过构建表达人肾上腺 α_2 AR 的大鼠嗜铬细胞瘤 PC12 细胞系,发现与对照处理组相比,在达格列净处理 PC12 细胞 24 h 后, α_2 AR 依赖的 G 蛋白介导的 CA 分泌抑制信号通路显著增强。这是减少 GRK-2 依赖性受体脱敏的结果,因为达格列净在转染 GRK-2 编码腺病毒急性过表达 GRK-2 的细胞中缺乏这种效果。综上所述,达格列净通过降低 TH(减少 CA 生物合成)和 GRK-2(减少 α_2 AR 脱敏有利于增强对 CA 分泌的抑制)在肾上腺髓质发挥抗交感神经作用。

4 “追赶”生长者高血压前期发生、发展的表观遗传学变化轨迹

既往研究发现,出生时小于胎龄儿(SGA)在成年期更容易出现心血管代谢性疾病^[5],但这种相关性的潜在机制不明。本期会议中,Terence Garner 团队报道了正常人群 0、7 和 17 岁的表观基因组、9 岁转录组与出生时大小的关系,并就儿童转录组和表观基因组与成人心脏代谢风险的关系进行了研究。首先,他们在 Avon 纵向队列研究中,将正常儿童($n=6487$)根据出生大小进行分组。随后,分别检测 980 名 9 岁儿童血液中的转录组标志物和 947 名儿童 0、7 和 17 岁时的血液表观基因组标志物。使用超网络分析整合转录组(DEGs)中的差异表达基因和表观基因组中的差异甲基化点(DMPs),分析内在联系。应用机器学习方法中的随机森林(random forest)以确定“omic 数据”的预测价值。研究结果表明,17 岁时所有参与的研究对象虽无临床高血压,但有高血压前期患者。这些高血压前期患者与正常对照不同,他们出生时较小但在 7 岁前出现了“追赶”生长(1.6 倍)。并且,这一组在“追赶”生长期间的身高增长速度是正常血压者的 1.2 倍。并且 9 岁时 55 个 DEGs 和 7 岁时 DMPs 之间存在功能关系。其次,使用随机森林法分析患者 9 岁时转录组可准确预测未来高血压前期的发生(AUC: 0.973)。同时,根据患者 0、7 和 17 岁时的血液甲基化组可准确预测青年时期是否发生高血压前期。综上所述,通过转录组和表观基因组的整合,Terence Garner 等的研究发现了一组具有表观基因组和转录组特征的基因,这些基因可以预测 SGA 儿童成年期发生高血压前期的风险。具体来说,该研究确定了高血压前期从出生到成年早期的表观遗传学变化图谱,从而可为早期发现心血管代谢性疾病风险和早期预防提供参考价值。

(下转第 276 页)

请多中心的糖尿病足减压治疗的临床课题,得到我国的一手数据,为医保纳入这些减压设备提供充分的临床证据。

总之,糖尿病足减压工作任重而道远,需要大家戮力同心,共同努力奋斗,这样才能使糖尿病足减压工作充分落实,从而使广大糖尿病足溃疡患者获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl 1): e3273. DOI: 10. 1002/dmrr. 3273.
- [2] 姜晓燕, 向柯旭, 徐俊, 等. 国际糖尿病足工作组: 糖尿病足溃疡预防指南(2019 版) [J]. *感染、炎症、修复*, 2019, 20(3): 158-177. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-8521. 2019. 03. 003.
- [3] 中华医学会糖尿病分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019 版)(II) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(3): 161-189. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2019. 03. 005.
- [4] Wang A, Lv G, Cheng X, et al. Guidelines on multidisciplinary approaches for the prevention and management of diabetic foot disease (2020 edition) [J]. *Burns Trauma*, 2020, 8: tkaa017. DOI:

10. 1093/burnst/tkaa017.

- [5] Nabuurs-Franssen MH, Slegers R, Huijberts MS, et al. Total contact casting of the diabetic foot in daily practice: a prospective follow-up study [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(2): 243-247. DOI: 10. 2337/diacare. 28. 2. 243.
- [6] Crews RT, Shen BJ, Campbell L, et al. Role and determinants of adherence to off-loading in diabetic foot ulcer healing: a prospective investigation [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(8): 1371-1377. DOI: 10. 2337/dc15-2373.
- [7] Armstrong DG, Lavery LA, Kimbriel HR, et al. Activity patterns of patients with diabetic foot ulceration: patients with active ulceration may not adhere to a standard pressure off-loading regimen [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(9): 2595-2597. DOI: 10. 2337/diacare. 26. 9. 2595
- [8] Piaggese A, Goretti C, Iacopi E, et al. Comparison of removable and irremovable walking boot to total contact casting in offloading the neuropathic diabetic foot ulceration [J]. *Foot Ankle Int*, 2016, 37(8): 855-861. DOI: 10. 1177 /1071100716643429.
- [9] Dirk Hochlenert, Gerald Engels, Stephan Morbach 著. 冉兴无, 许樟荣, 徐俊, 主译. 糖尿病足综合征: 从实体到治疗 [M]. 天津: 天津科技翻译出版有限公司, 2021: 1-298.

(收稿日期: 2021-01-11)

(本文编辑: 刘欣)

(上接第 252 页)

综上所述, 代谢分子对心血管事件的发生和代谢性疾病的影响及其作用机制是复杂的。如 FGF-2 除了促进肌肉再生, 还可以促进衰老肌肉内脂肪生成; 人的 GPR17 存在不同的变异体, 并对中枢神经系统有不同的信号谱; SGLT2 抑制剂达格列净不仅抑制肾小管上皮细胞的 SGLT2 转运体降低血糖, 还可以通过抑制肾上腺的内分泌抑制交感神经的活跃; 而 SGA 存在出生后“追赶”生长现象, 并与早期成年高血压前期相关。因此, 对代谢分子的更好的深入研究将有助于进一步理解心血管和代谢性疾病的发病机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Galimov A, Merry TL, Luca E, et al. MicroRNA-29a in adult muscle stem cells controls skeletal muscle regeneration during injury

and exercise downstream of fibroblast growth factor-2 [J]. *Stem Cells*, 2016, 34(3): 768-780. DOI: 10. 1002/stem. 2281.

- [2] Ren H, Cook JR, Kon N, et al. Gpr17 in AgRP neurons regulates feeding and sensitivity to insulin and leptin [J]. *Diabetes*, 2015, 64(11): 3670-3679. DOI: 10. 2337/db15-0390.
- [3] Ou Z, Ma Y, Sun Y, et al. A GPR17-cAMP-lactate signaling axis in oligodendrocytes regulates whole-body metabolism [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(11): 2984-2997 e4. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2019. 02. 060.
- [4] Reilly AM, Zhou S, Panigrahi SK, et al. Gpr17 deficiency in POMC neurons ameliorates the metabolic derangements caused by long-term high-fat diet feeding [J]. *Nutr Diabetes*, 2019, 9(1): 29. DOI: 10. 1038/s41387-019-0096-7.
- [5] Nordman H, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Birth size as a determinant of cardiometabolic risk factors in children [J]. *Horm Res Paediatr*, 2020, 93(3): 144-153. DOI: 10. 1159/000509932.

(收稿日期: 2021-04-09)

(本文编辑: 刘欣)