

· 会议连线 ·

2023 年美国糖尿病学会 (ADA) 第 83 届年会会议纪要 (二)

李黔

哈佛医学院佳斯林糖尿病研究中心, 波士顿 02215, 美国

通信作者: 李黔, Email: Qian.li@joslin.harvard.edu

Summary of the 83th annual meeting of the American Diabetes Association (ADA) in 2023 Li Qian.

Dianne Nunnally Hoppes Laboratory for Diabetes Complications, Section of Vascular Cell Biology, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA

Corresponding author: Li Qian, Email: Qian.li@joslin.harvard.edu

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20230905-09009

美国糖尿病学会 (ADA) 第 83 届年会于 2023 年 6 月在圣地亚哥召开。今年 Banting 奖的获得者是德国 Helmholtz Munich 研究所的 Matthias Tschop 教授, 以表彰他在胰高血糖素样肽 (GLP)-1、胰高血糖素和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 受体激动剂研发中做出的杰出贡献。胰高血糖素具有升血糖的作用, 所以胰高血糖素阻断剂一直是糖尿病治疗药物研发的目标。Tschop 教授注意到胰高血糖素具有调节食欲和血脂的作用, 所以决定反其道而行之, 开发了胰高血糖素受体激动剂, 发现了以前不了解的胰高血糖素的作用。应用胰高血糖素受体激动剂的小鼠体重减轻了 20%, 效果和 GLP-1 受体激动剂相似。Tschop 教授的下一个目标是研发 GLP-1 和胰高血糖素的双受体激动剂。临床试验证实 GLP-1 和胰高血糖素的双受体激动剂在减轻体重和降血糖方面和 GLP-1 受体激动剂效果相似, 但在降低胆固醇和甘油三酯的效果上优于 GLP-1 受体激动剂。Tschop 教授又把目光投向了 GIP 受体。临床试验中 GLP-1 和 GIP 的双受体激动剂在降低血糖和减轻体重的效果上优于 GLP-1 受体激动剂。去年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准了第一个 GLP-1 和 GIP 的双受体激动剂 Tirzepatide。Tirzepatide 将非糖尿病人群的体重平均减少了 22.5%。在糖尿病人群中, Tirzepatide 将体重减少了 15%, 糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) 减少了 2.4%。Tirzepatide 刺激胰岛素分泌的效果主要是通过 GIP 受体。Tschop 教授进一步研发了 GLP-1、GIP 和胰高血糖素的三受体激动剂。在动物试验中三受体激动剂的减轻体重效果优于 GLP-1 和 GIP 的双受体激动剂, 目前礼来公司正在进行三受体激动剂的临床试验, 目标是三受体激动剂达到胃肠旁路手术一样的减轻体重的效果。

美国北卡罗纳医学院的 John Buse 教授讨论了 2022 年糖尿病临床研究的重要进展。他认为在 1 型糖尿病领域的主要进展是 FDA 批准了用

Teplizumab 治疗 1 型糖尿病, 后者是抗 CD3 单克隆抗体。此外, John Buse 教授推荐了一篇发表于《新英格兰医学杂志》的关于用仿生胰腺的胰岛素泵治疗 1 型糖尿病的文章 [Randomized trial of a bionic pancreas in type 1 diabetes. N Engl J Med, 2022, 387 (13): 1161-1172]。只需输入患者的体重以及食物量, 仿生胰腺的胰岛素泵的内置算法会自动计算出需要注射的胰岛素量。经过 13 周的治疗, 实验组的 HbA1c 从 7.9% 降到 7.3%, 而对照组的 HbA1c 没有变化。在 2 型糖尿病领域, 他认为主要进展包括每周一次的胰岛素, 口服 GLP-1 受体激动剂, 针对肥胖的三受体激动剂, 他列举了两篇他认为重要的发表在《新英格兰医学杂志》上的文章。第一篇是 Low versus higher glycemic criteria for diagnosis of gestational diabetes (N Engl J Med, 202, 387, 1718-1721)。该研究采用了两个妊娠糖尿病的诊断标准。低诊断标准是空腹血糖大于或等于 5.1 mmol/L, 口服糖耐量 1 h 大于或等于 10.0 mmol/L, 或者 2 h 大于或等于 8.5 mmol/L。高诊断标准是空腹血糖大于或等于 5.5 mmol/L, 或者口服糖耐量试验 2 h 血糖大于或等于 9.0 mmol/L。研究发现降低妊娠糖尿病的诊断标准并不能减少总体孕妇中超重儿的出生。在亚组分析中, 空腹血糖为 5.1~5.5 mmol/L 的孕妇, 接受治疗者出生婴儿体重低于没有接受治疗者。Buse 教授列举的第二篇文章是: Treatment of gestational diabetes mellitus diagnosed early in pregnancy [N Engl J Med, 2023, 388 (23): 2132-2144]。该研究证实怀孕早期 (20 周) 开始治疗妊娠糖尿病减少了出生婴儿的并发症, 但对孕期高血压没有影响。在糖尿病并发症领域, Buse 教授列举的主要进展是 FDA 批准了达格列净和恩格列净用于治疗非糖尿病患者的心力衰竭。美国阿拉巴马大学糖尿病研究中心的 Anath Shalev 教授讨论了 2022 年糖尿病转化医学的主要进展。维拉帕米是抗高血压的钙离子阻断剂, 也抑制 TXNIP 基因的表达。已发

现 *TXNIP* 基因在糖尿病胰岛 β 细胞中表达增加,而引起胰岛 β 细胞凋亡和炎症反应。在动物实验中,维拉帕米可预防链脲佐菌素诱导的高血糖。而在新诊断的 1 型糖尿病患者中(病史小于 3 个月),应用维拉帕米可保存胰岛 β 细胞功能,减少胰岛素用量,降低 HbA1c,还可减少低血糖的发生。

美国哈佛医学院佳斯林糖尿病研究中心的 C. Ronald Kahn 教授报告了他们在外泌体方面的研究进展。已证实,外泌体携带的微 RNA(miRNA)在调节临近或远处组织细胞功能中起重要作用。Dicer 酶是 miRNA 产生的一个关键酶。基因敲除脂肪细胞的 Dicer 酶可显著减少血液外泌体中 miRNA 的含量,提示脂肪组织是血液外泌体的主要来源。外泌体领域的一个重要问题是细胞如何决定将哪些 miRNA 包裹进外泌体里。Kahn 教授的研究发现,miRNA 的序列里包含 CCGGAG 的话,miRNA 就会被包裹到外泌体里。美国西南医学中心的 Philipp Scherer 教授介绍了他们课题组的研究。为了研究 caveolin 1 在脂肪细胞中的作用,他们构建了脂肪细胞特异的 *caveolin 1* 基因敲除小鼠。令他们惊讶的是,尽管该鼠脂肪细胞中 caveolin 1 的 mRNA 表达水平显著下降,但脂肪组织中 caveolin 1 蛋白水平和野生型小鼠没有差异。这个结果困扰了他们很长时间。后来他们发现脂肪细胞内吞了来自脂肪组织内皮细胞的含有 caveolin 1 蛋白的外泌体,所以导致脂肪细胞里的 caveolin 1 蛋白表达水平恢复正常。他们也发现脂肪细胞是血浆中外泌体的主要来源。他们研究了脂肪细胞线粒体功能不全是否会通过外泌体影响其他器官的功能,首先在脂肪细胞线粒体过表达铁蛋白,造成线粒体铁超载,从而导致脂肪线粒体功能不全,氧自由基产生增加;随后发现小鼠心脏的氧自由基产生也增加。因此,证明了脂肪细胞功能不全的线粒体被包裹进外泌体。这些外泌体被心肌细胞摄取,外泌体里功能不全的线粒体也进入心肌细胞,引起心肌细胞的氧自由基产生增加。

美国加州大学的 John Albeck 教授利用能够实时监测 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)活性的荧光探针来监测细胞代谢的变化。能够实时监测 AMPK 活性的荧光探针是用荧光能量传递的方法(fluorescence resonance energy transfer, FRET)构建的。当 AMPK 的一个片段被磷酸化激活时,这个片段的构型发生变化,探针就能发射出橙色的光。John Albeck 教授在细胞内表达这个荧光探针,然后给予细胞线粒体氧化磷酸化的抑制剂寡霉素(oligomycin)处理。Oligomycin 抑制了线粒体产生的腺苷三磷酸(ATP)。如果细胞的 ATP 产生只依赖于线粒体的话,oligomycin 处理后细胞内的 ATP 水平下降,腺苷二磷酸增加,就会激活 AMPK,这时细胞内监测 AMPK 活性的荧光探针就会发出橙色

的荧光。如果细胞在线粒体功能被抑制的情况下,能够通过其他途径产生 ATP,比如糖酵解,AMPK 的荧光探针就不会激活。John Albeck 教授发现同一个培养皿里的细胞代谢具有异质性。一部分细胞依赖于线粒体产生 ATP,当线粒体功能被抑制后会激活 AMPK。而一部分细胞在线粒体途径被抑制时,可以利用其他途径,比如糖酵解来产生能量,从而不会激活 AMPK。有些细胞在胰岛素刺激后,依赖于线粒体产生 ATP 的细胞会转化为依赖于糖酵解的细胞。而有些细胞在胰岛素刺激后,依赖于线粒体产生 ATP 的细胞并不能转化为依赖于糖酵解的细胞。同一个培养皿里依赖于线粒体产生 ATP 的细胞处于 G2/M 期,且有更高的蛋白合成,而不只依赖于线粒体产生 ATP 的细胞处于 G0/G1 期,且蛋白合成水平较低。依赖于线粒体产生 ATP 的细胞在线粒体功能被抑制后会激活 AMPK,而 AMPK 会抑制胞外信号调节激酶(ERK)的活性。不只依赖于线粒体产生 ATP 的细胞在线粒体功能被抑制后 AMPK 不会激活,而 ERK 的活性维持在高水平。

今年 Edwin Bieman 奖授予了美国密苏里大学 Elizabeth Parks 教授。她研究了食物来源的糖在脂肪肝形成中的作用。饥饿情况下从脂肪组织释放的脂肪酸三分之一进入肝脏。在肝脏,这些脂肪酸可以在线粒体里氧化磷酸化来产生 ATP,或者转化成脂肪储存在肝脏,或者包装成极低密度脂蛋白再释放入血。进食后食物中的糖进入肝脏,在肝脏被转化成脂肪并储存在肝脏,这称为肝脏的脂肪从头合成。肝脏脂肪堆积过多的话会形成脂肪肝。为了研究食物来源的糖在脂肪肝形成中的作用,她入组了没有脂肪肝、脂肪肝、轻度脂肪肝硬化和脂肪肝硬化的 4 组人群,给患者服用稳定同位素标记的水,后者会参与肝脏从糖合成脂肪酸的过程,所以肝脏从糖合成的甘油三酯都会被同位素标记,而肝脏从饮食中摄取的脂肪酸或来自于体内脂肪组织脂肪分解产生的脂肪酸并不含同位素。两周后做肝脏活检,用质谱仪分析被同位素标记的甘油三酯占肝脏总的甘油三酯的比例。结果发现随着脂肪肝病情的进展,肝脏中从糖转化来的脂肪占肝脏总脂肪的比例也增高。Elizabeth Parks 教授的研究表明食物中的糖对脂肪肝的形成起着重要作用。

综上所述,GLP-1、GIP 和胰高血糖素的三受体激动剂有可能有效减少肥胖人群,从而减少糖尿病、脂肪肝、代谢综合征、心血管病和癌症等和肥胖有关疾病的发病率。传统的组织器官之间的交流方式是通过神经内分泌系统,而外泌体的研究会进一步丰富组织细胞之间的交流方式。细胞代谢的荧光探针作为新的研究工具,可以进一步增加在单细胞水平对细胞代谢的了解。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

(收稿日期:2023-09-05)