

· 会议连线 ·

2021 美国糖尿病协会 (ADA) 第 81 届年会会议纪要

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

2021 summary of the 81st annual meeting of the American Diabetes Association (ADA) 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.cn121383-20210802-08004

1 Banting 奖及杰出科学成就奖

2021 年的美国糖尿病协会 (ADA) Banting 奖授予丹麦哥本哈根大学生物医学系的医学生理学教授, 诺和诺德基金会基础代谢研究中心的组长 Jens Juul Holst 教授, 以表彰他在胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 研究领域做出的贡献。50 多年前人们发现肠道分泌的因子能够促进胰岛素分泌, 并将这种因子命名为肠促胰素 (Incretin)。几年后肠抑胃肽 (GIP) 成为首先发现的肠促胰素, 但抑制 GIP 并不能完全取消肠促胰素的作用, 提示一定还存在其他的肠促胰素。在 GIP 发现后 10 年, 人们发现 GLP-1 是另外一种肠促胰素。GIP 和 GLP-1 有同等程度的促进胰岛素分泌的作用, 但 GLP-1 同时还有降低胰高血糖素的作用。餐后胰岛素的分泌 26% 是由血糖刺激的, 29% 是由 GLP-1 刺激的, 45% 是由 GIP 刺激的。这个结果提示促进胰岛素分泌可能只是 GLP-1 降低血糖作用的一部分。随后研究显示, GLP-1 有抑制食欲和食物摄取的作用。GLP-1 在胃肠旁路手术的减重和降血糖效果中发挥了重要作用。胃肠旁路手术后, 大量消化后的营养物质通过胃肠旁路到达远端小肠, 极大地促进了 GLP-1 的产生。由于 GLP-1 和 GIP 都有降血糖作用, 目前正在进行 GLP-1 和 GIP 双激动剂的临床实验。2 期临床实验结果显示, GLP-1 和 GIP 双激动剂具有很强的降血糖效果。

今年的杰出科学成就奖授予了美国科罗拉多大学儿科内分泌学和外科减重学科负责人 Kristen J.

Nadeau 教授。Kristen J. Nadeau 教授研究了年轻的 (12~19 岁) 1 型和 2 型糖尿病患者的病情控制和心血管并发症。她最初的假设是年轻的 1 型糖尿病患者没有胰岛素抵抗。令她惊讶的是, 胰岛素钳夹试验显示年轻的 1 型糖尿病患者也存在胰岛素抵抗, 比相同年龄的肥胖的非糖尿病人群胰岛素抵抗更严重。1 型糖尿病患者的骨骼肌、肝脏和脂肪组织都存在胰岛素抵抗, 但这些器官并没有像同年龄的 2 型糖尿病患者那样脂肪含量增加。1 型糖尿病患者的骨骼肌也存在线粒体功能不全。另外, 在 1 型糖尿病患者中由胰腺产生的经门静脉到达肝脏的胰岛素产生减少, 导致肝脏胰岛素样生长因子产生减少, 而胰岛素样生长因子结合蛋白 1 产生增加。这两个因子的变化引起生长激素产生增加。增加的生长激素可能引起了胰岛素抵抗。年轻的 1 型糖尿病患者不像年轻的 2 型糖尿病患者那样存在血脂的异常, 但年轻的 1 型糖尿病患者随着体重指数 (BMI) 的增加, 高血压的发生率显著增加。肥胖的年轻的 1 型糖尿病患者比年轻的 2 型糖尿病患者高血压发生率更高。由于年轻的 1 型糖尿病患者存在胰岛素抵抗, Kristen J. Nadeau 教授在年轻的 1 型糖尿病患者中使用了二甲双胍。二甲双胍改善了患者的胰岛素抵抗和血管功能。在研究年轻的 2 型糖尿病患者中发现, 女性在年轻的 2 型糖尿病患者更多 (64.9%)。相比成人 2 型糖尿病患者, 在相同的时间内, 更多的年轻的 2 型糖尿病患者用二甲双胍治疗时药物失去降血糖作用 (52% 比 12%)。12 年累积的

肾脏高滤过和蛋白尿在年轻的 2 型糖尿病患者也更高。

2 脂肪组织能量代谢关键信号途径及新蛋白的发现

2.1 棕色脂肪组织 *UCP-1* 被认为是棕色脂肪功能不可或缺的基因,然而 C57 和 129S1 杂交一代 *UCP-1* 基因敲除的小鼠体温在冷刺激时和野生型并没有差别,说明棕色脂肪还有其他机制参与了产热。Bruce M. Spiegelman 教授发现,Beige 脂肪细胞有活跃的肌酐代谢通路。线粒体代谢产生的能量经由 ATP 储存在磷酸肌酸里。Spiegelman 教授发现组织非特异性碱性磷酸酶 (TNAP) 是磷酸肌酸的磷酸化酶。TNAP 在其他细胞里是分泌性的蛋白,但在脂肪细胞里 TNAP 位于线粒体。它催化磷酸肌酸脱磷酸,从而将储存在肌酸磷酸键里的能量以热量的形式散发出来。脂肪组织特异 TNAP 基因敲除的小鼠糖耐量降低。

密歇根大学的 Jun Wu 教授报告了乙酰胆碱受体 *Chrna2* 的表达在罗格列酮刺激后的皮下脂肪增加。皮下脂肪组织里的乙酰胆碱来源于 B 细胞和 T 细胞。敲除脂肪细胞 *Chrna2* 的小鼠冷刺激后棕色脂肪特异的基因表达较野生型小鼠少,糖耐量降低。

2.2 代谢健康性肥胖及代谢不健康性肥胖的机制

部分肥胖人群仍然能维持健康的代谢,这个现象被认为是由于脂肪组织的良性扩张所致。在高脂饮食喂养时,小鼠脂肪组织血管周细胞分化成脂肪细胞,能够帮助储存摄取的多余的能量。新生脂肪细胞的增加代表了健康的脂肪组织扩张。如果缺乏新生的脂肪细胞,已有的脂肪细胞只能增加脂肪的储存,造成脂肪细胞肥大,产生炎症因子增加,细胞更容易死亡,脂肪组织炎症细胞和纤维化增加。脂肪细胞肥大代表了不健康的脂肪组织扩张。Rana Gupta 教授报道了在血管周细胞过表达过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) γ 后新生脂肪细胞增加,炎症细胞浸润和纤维化减少。相反的,在血管周细胞敲除 PPAR γ 基因后脂肪细胞肥大,炎症细胞浸润和纤维化增加。进一步研究发现转录因子缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 增加血小板衍生生长因子 (PDGF) 的表达,磷酸化 PPAR γ , 从而抑制 PPAR γ 的活性,造成脂肪组织纤维化增加。而 PDGF 受体阻断剂 Imatinib 能够阻断这一过程。

3 脂肪肝发生发展的新机制及新治疗靶点

3.1 果糖代谢参与脂肪肝的新机制 由于含糖饮料和精加工食物摄取的增加,近几十年果糖的摄取也显著增加。流行病学证实了含糖饮料可导致糖尿病、脂肪肝和心血管疾病。肝脏内的脂肪酸从头合成途径主要是果糖诱导的,因此,果糖成为导致脂肪肝的主要元凶。Kathryn Wellen 教授研究了食物中的果糖如何转化为肝脏中的脂肪。她发现肠道菌群把摄入的果糖转化为醋酸盐,后者进入肝脏后裂解为乙酰辅酶 A (Acetyl-CoA), Acetyl-CoA 进入脂肪酸合成途径成为脂肪。Cholsoo Jang 教授研究了果糖在体内的代谢。令他惊讶的是,给小鼠灌胃了同位素标记的果糖后,血液里同位素标记的果糖并没有增加,但标记有相同同位素的葡萄糖和糖酵解的中间产物,如丙酮酸水平增加了,说明果糖都被转化成了葡萄糖及其他糖代谢的中间产物。进一步研究发现这个转化是在小肠发生的。如果敲除小肠里果糖代谢酶酮己糖激酶 (ketohexokinase) 基因,血液里的果糖水平增加,加重了小鼠的脂肪肝。相反的,在小肠过表达 ketohexokinase,进入肝脏的果糖减少,小鼠的脂肪肝减轻。

3.2 线粒体解耦联剂可能成为脂肪肝新的治疗药物 肥胖以及糖尿病时细胞内的甘油二酯 (DAG) 含量增加,激活蛋白激酶 C 的 ϵ 亚型 PKC ϵ , 引起胰岛素抵抗。另外肥胖及糖尿病时细胞内 Acetyl-CoA 含量增加,诱导脂肪合成,在肝脏造成脂肪肝。所以多余的 DAG 和 Acetyl-CoA 对细胞是有害的。一个治疗思路是把 DAG 和 Acetyl-CoA 运送到线粒体,通过氧化磷酸化消耗掉,从而降低细胞内 DAG 和 Acetyl-CoA 的水平。但细胞内腺苷二磷酸 (ADP) 的水平是有限的,因而线粒体氧化磷酸化产生的能量传递给 ADP 去合成 ATP 也是有限制的。这就需要将线粒体氧化磷酸化产生的能量以其他方式消耗掉。线粒体解耦联剂就是把线粒体氧化磷酸化产生的能量以热的形式散发掉,而不是合成 ATP,这样可以促进细胞将多余的 DAG 和 Acetyl-CoA 通过线粒体氧化磷酸化消耗掉。Gerald I. Shulman 教授报告了用线粒体解耦联剂 DNP 以及 DNP 衍生物在小鼠、大鼠以及恒河猴脂肪肝中的治疗作用。在这些动物模型中,基于 DNP 的线粒体解耦联剂都有效的减轻

了脂肪肝的形成。

4 单细胞测序在糖尿病中的应用

Qiong Wang 教授报道了棕色脂肪单细胞测序的结果。她发现棕色脂肪组织存在两种棕色细胞：产热能力高的棕色脂肪细胞 (BA-H) 和产热能力低的棕色脂肪细胞 (BA-L)。胚胎时期棕色脂肪主要是 BA-H 细胞, 出生后 BA-H 逐渐减少, BA-L 细胞逐渐增多。到老年时棕色脂肪主要是 BA-L 细胞。成年小鼠室温时棕色脂肪以 BA-L 细胞为主, 但低温时 (4℃) 棕色脂肪里的 BA-H 细胞明显增加。小鼠 BA-H 细胞的脂联素 (adiponectin) 和解耦联蛋白 (UCP-1) 的表达水平更高, 线粒体的氧化磷酸化功能更强。

Christopher K Glass 教授报道了小鼠非酒精性脂肪性肝病肝组织中巨噬细胞的单细胞测序结果。在正常饲料喂养的小鼠, 肝脏中的巨噬细胞主要是 kupffer H (healthy kuffer) 细胞。在喂养诱导非酒精性脂肪性肝病的饲料后, 肝脏中的巨噬细胞主要是 kupffer N (NASH kuffer) 和 kuffer N-RM (recruited macrophage occupying the Kupffer cell niche)。非酒

精性脂肪性肝病肝组织 kupffer 细胞的一个特点是高表达 *Trem2* 基因。转录因子 ATF3、EGR 和 LXR 参与了非酒精性脂肪性肝病肝组织中 kupffer 细胞表型的变化。

Michael W. Schwartz 教授报道了脑室内注射成纤维细胞生长因子 1 (FGF1) 后其对下丘脑哪种细胞产生了作用。脑室内单次注射 FGF1 能在 ob/ob 小鼠体内产生持久的降血糖效果。研究发现, FGF1 是通过作用于下丘脑实现的降糖作用。为了研究下丘脑哪种细胞介导了 FGF1 的作用, Michael W. Schwartz 教授课题组进行了单细胞测序的实验。研究发现, 注射 FGF1 后第 1 天, 伸长细胞 (tanycytes) 反应最明显, 并持续到第 5 天。星形胶质细胞 (Astrocytes) 在注射 FGF1 的第 1 天反应不明显, 但第 5 天时它是对 FGF1 反应最明显的细胞。注射 FGF1 后, astrocytes 和刺鼠相关蛋白神经元的接触增加, 并调控了刺鼠相关蛋白神经元的功能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

(收稿日期: 2021-08-02)

(本文编辑: 刘欣)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语, 文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语, 请按照如下规则进行缩写: 原词过长且在文中出现 3 次以上者, 可在第一次出现时写出全称, 并在括号内写出缩略语。不超过 5 个汉字的名称不宜使用缩略语, 以免影响文章的可读性。

| 缩略语 | 中文名称 | 缩略语 | 中文名称 |
|-------|-----------|---------------|------------|
| ADA | 美国糖尿病协会 | MRI | 磁共振成像 |
| CT | 电子计算机体层扫描 | MtDNA | 线粒体 DNA |
| ELISA | 酶联免疫吸附试验 | OR | 优势比 |
| HE | 苏木素-伊红 | PCR | 聚合酶链反应 |
| HIV | 人类免疫缺陷病毒 | PET | 正电子发射断层摄影术 |
| HbA1c | 糖化血红蛋白 | Real-time PCR | 实时定量聚合酶链反应 |
| HR | 风险比 | RT-PCR | 反转录聚合酶链反应 |
| ICU | 重症监护治疗病房 | WHO | 世界卫生组织 |