

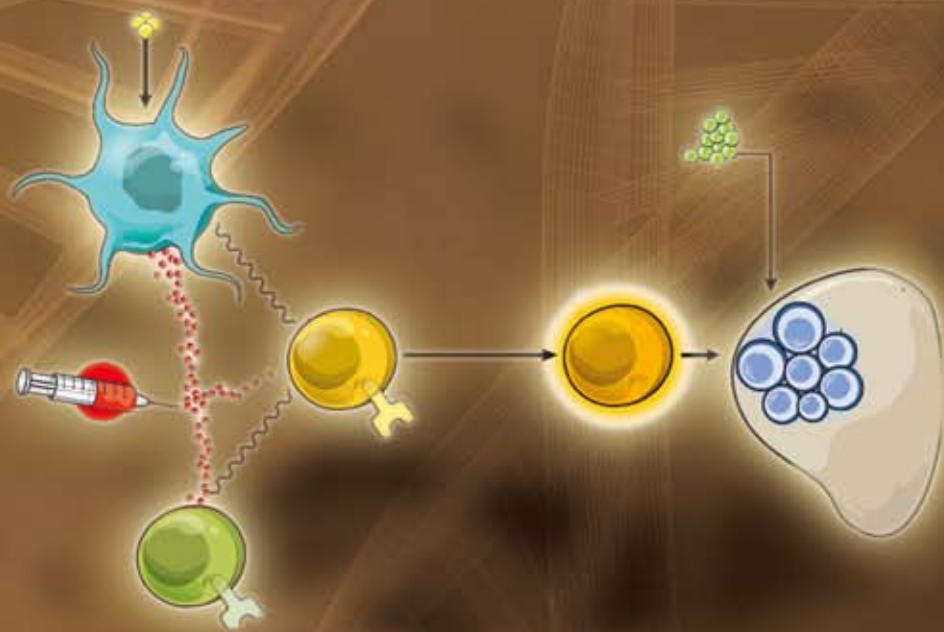


www.LifeOmics.com
www.LifeOmics.com

生命奥秘

2012年 11月刊
总第50期

LifeOmics



糖尿病研究进展概述

Jay Bradner及其雄心勃勃的抗癌新计划

湿了脚的壁虎能站稳吗？

无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 | CONTENTS

专题

糖尿病研究进展概述

前言

一、糖尿病的发病原因及该疾病带来的影响	04
二、挽救胰岛 β 细胞	08
三、人们肠道微生物群落中的小生物可能会促进糖尿病的发生	12
四、人工胰腺自动血糖控制仪	15
五、将糖尿病扼杀在萌芽期	22
六、疾病早期是糖尿病干预的关键切入点	26
七、2型糖尿病世界流行情况概述以及目前和未来的演变趋势	29

下一期（2012年12月刊）预告：血脂异常的治疗药物及新的研究靶点

以动脉粥样硬化为基础的缺血性心血管病（包括冠心病和缺血性脑卒中）发病率正在升高。心血管是动脉粥样硬化最易累及的血管，冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或者阻塞，或因冠状动脉功能性改变（痉挛）导致心肌缺血或坏死。根据循证医学资料证实，血脂异常是动脉粥样硬化始动原因，也是血脂异常累积的结果，因此监测血脂并早期干预意义重大。下一期《生命奥秘》将介绍血脂异常的治疗药物及新的研究靶点，希望能给相关研究人员带来启发。

热点

Jay Bradner及其雄心勃勃的抗癌新计划	40
-------------------------------	----

生命

湿了脚的壁虎能站稳吗？	47
金丝雀的甜美歌声无法迷惑异性	50
海豚潜水能提高运动心率	53

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

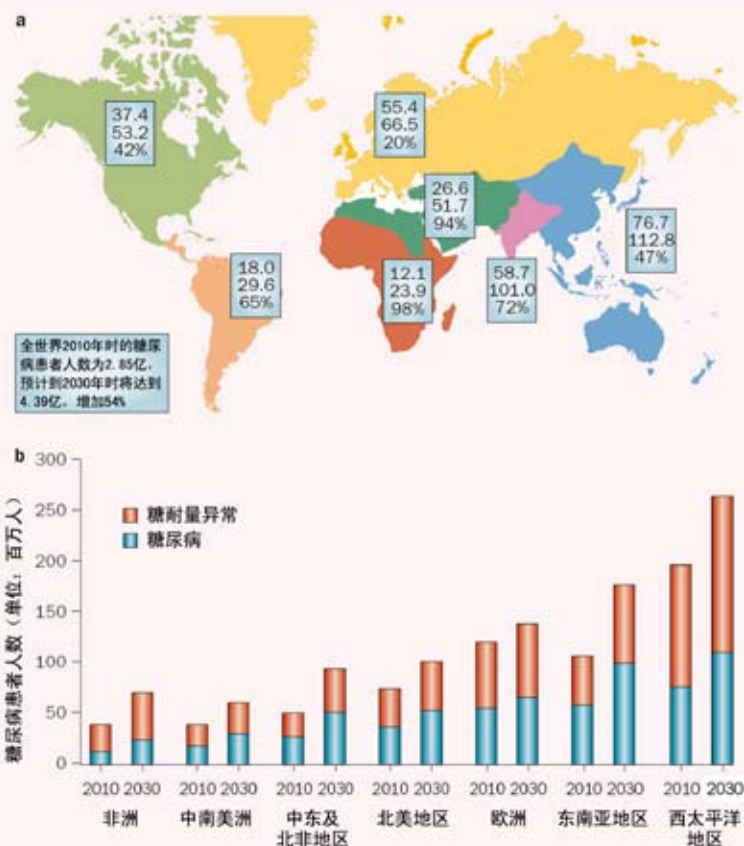
专题

Worthy Issues

糖尿病研究进展概述

前言

随着全球老龄化人口的增多、城市化进程的加快以及生活方式的改变，糖尿病在全球的发病率也在逐年攀升。在过去的30年里，全世界糖尿病患者的人数已经翻了一倍多。据估计，2010年全世界的糖尿病患者人数已经超过了2.85亿，其中90%的患者都是2型糖尿病患者。预计到2030年时，全世界糖尿病患者的人数将突破4.39亿，也就是说在年龄介于20~79岁的成年人中，有7.7%的人都会是糖尿病患者。接下来我们将和读者一起来了解全球糖尿病的流行现状以及各国政府对此采取的应对措施。



糖尿病在2010至2030年间在全球的变化趋势图

a. 在每一个文本框中上部和中间的数字表示各地区在2010年和2030年时患有糖尿病的患者人数，最下面的百分比表示患者人数增长的比例。预计在这20年间，全世界糖尿病患者人数将从2.85亿增加到4.39亿，增幅高达54%。b. 2010至2030年间全世界各地区年龄在20~79岁之间人群中糖尿病及糖耐量异常患者人数统计图。

数据来源国际糖尿病协会糖尿病年鉴 (International Diabetes Federation Diabetes Atlas)。

糖尿病大灾难

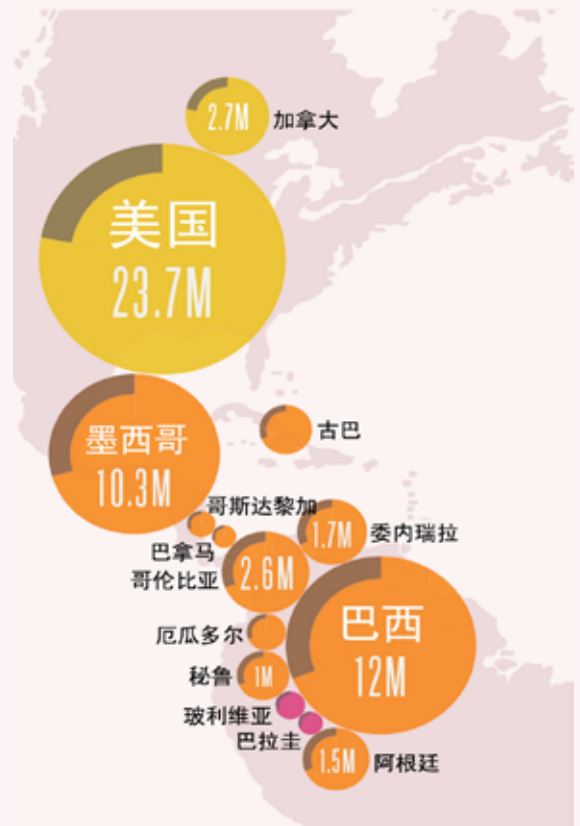
1 在全球所有成年糖尿病患者中，2型糖尿病患者人数已经接近90%。通常来说，一个国家的富裕程度越高，当地居民摄入的高糖和高脂食物的比例就越高，同时体力活动的时间减少，糖尿病的发病率就会升高。平均来看，在高收入国家里大约有8%的成年人患有糖尿病。不过在中等偏上收入水平和中等收入国家里，糖尿病的发病率却是最高，已经超过了10%。

2 在高收入国家里，糖尿病主要侵犯50岁以上的中老年人群。但是在中等收入国家里，糖尿病发病率最高的却是更为年轻的、正年富力强的青壮年人群。由于人们的预期寿命变得越来越长，所以随着这部分中青年患者慢慢老去，老年糖尿病患者的比例会变得更加高。这种趋势对各国的医疗保障体系和政府来说都是一个不小的负担。

3 糖尿病的致死率在富裕程度不同的国家里有着非常明显的差别。2011年，全世界中等收入国家因为糖尿病而死亡的患者总人数超过了350万，其中有超过100万名患者来自中国，还有接近100万名患者来自印度。2011年在低收入和中低收入国家里，大约平均每1000名糖尿病患者中就有1.2名成年患者因为各种糖尿病及相关疾病死亡，这个致死率要比高收入国家高出1倍多。在高收入国家里，由于医疗保障体系非常健全，所以糖尿病的致死率非常低，但是整体来看还是不容乐观的，比如美国在2011年就大约有18万名患者死于糖尿病。

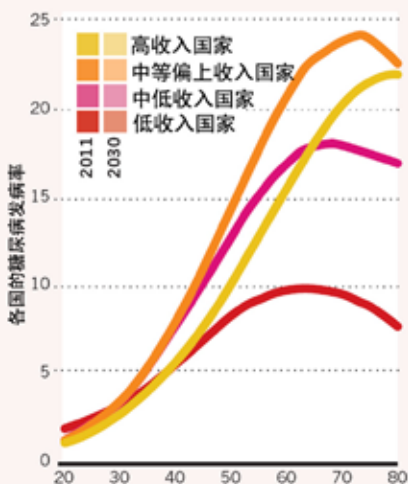
4 高收入国家在2011年里对糖尿病的相关投入要比其他国家高得多，这一点也不奇怪。在发展中国家，由于糖尿病而导致的医疗支出加大，以及劳动生产力减少的情况正在威胁着他们的经济发展。

世界各大经济区

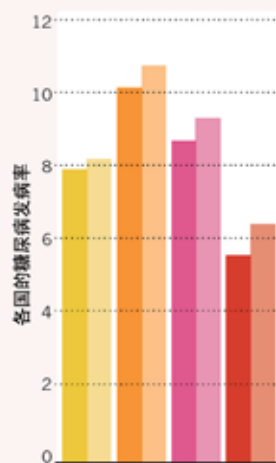


3.46亿

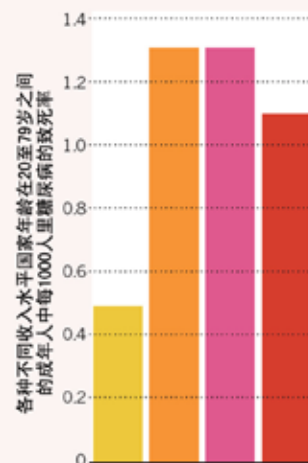
根据世界卫生组织的统计，全世界共有3.46亿人患有糖尿病。在糖尿病致死人群中，有超过80%的患者都来自低收入国家或中等收入国家。



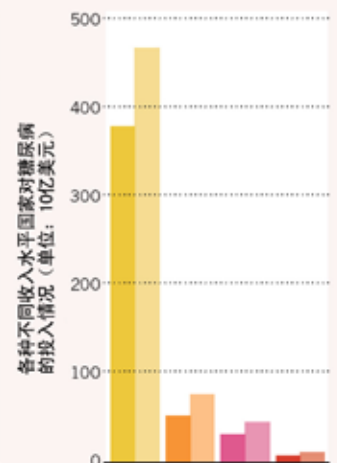
1 各种不同收入水平国家年龄在20至79岁之间的成年人中糖尿病的发病率



2 各种不同收入水平国家年龄在20至79岁之间的成年人中糖尿病的发病率

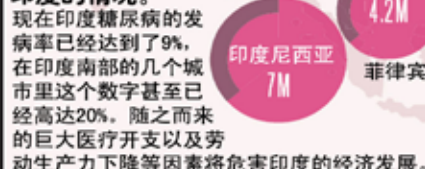


3 各种不同收入水平国家年龄在20至79岁之间的成年人中糖尿病的致死率



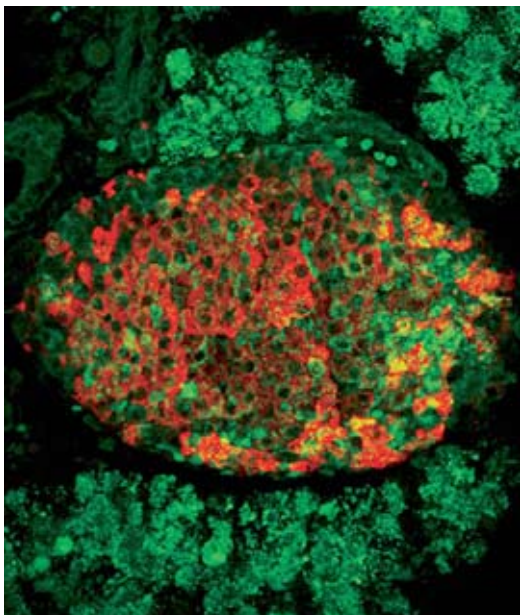
4 各种不同收入水平国家在2011年对糖尿病的总投入情况

各种比例数据和预测数据往往会掩盖糖尿病相关问题的真实情况。有很多糖尿病患者由于没有得到确诊,所以他们根本不知道自己的真实身体状况。所以当务之急是让医务人员尽可能快地对这部分人群开展确诊和治疗工作。



在下图中我们选取了几个有代表性的国家，详细地介绍了这些国家里糖尿病的发病情况和他们在每一位患者身上的支出情况，以及这些国家里因为糖尿病而死亡的人数等。从图中可以看出，糖尿病发病率最高、死亡率最高的国家对每一位患者的投入恰恰就是最少的。可以预见，随着糖尿病发病率的不断攀升，相应的致死率和支出情况也会大幅度攀升。





一直以来，人们都认为柯萨奇病毒与糖尿病有关，但是病毒感染确实对糖尿病的发生及延缓发生有影响吗？

一、糖尿病的发病原因及该疾病带来的影响

二十年来关于糖尿病是如何发病的问题一直都没有取得明确的答案。

长期以来，人们都认为1型糖尿病与2型糖尿病是两种不同的疾病，前者是与许多基因成分有关的自身免疫性疾病，后者是与肥胖及缺乏锻炼的生活方式有关的代谢性疾病。乔瑟林糖尿病中心（Joslin Diabetes Center）的高级研究员兼哈佛大学医学院（Harvard Medical School）的医学教授C. Ronald Kahn曾指出，虽然两种疾病能够引起相似的代谢方面的疾病以及长期并发症，但是它们的病理过程在许多方面都存在着差异。

然而，科学家目前正在用实验证明这两种类别的糖尿病比以前人们所认为的具有更多的相同之处：它们都含有紊乱的免疫系统，而且最终都能够引起胰腺器官中分泌胰岛素的 β 细胞坏死。不管怎样，无论是1型糖尿病还是2型糖尿病，从基因学和行为学的角度都无法完全解释为什么一些人会患上糖尿病，而另一些人却不会。

最近研究发现，尽管存在一些共同的致病因素，这两种糖尿病的发生还是需要不同的条件的。除了先天性因素外，科学家已经提出后天的行为以及环境因素也会影响这两种糖尿病的发生。为了阻止每一种糖尿病的发生，科学家们还将继续致力于寻找某些特异性的致病因素。

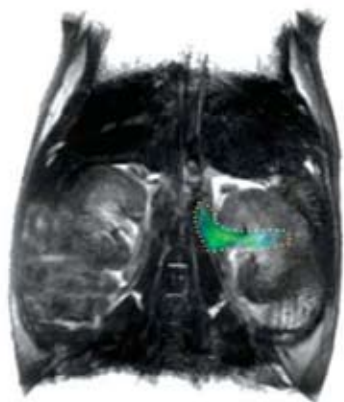
1. 型糖尿病患者家族中的所有人都会发生糖尿病吗？

1型糖尿病是一种自身免疫性疾病，患者体内的免疫系统能够杀死分泌胰岛素的 β 细胞。它是一种家族遗传性疾病，具有普遍的遗传性疾病的特征。大约有60%的遗传性风险来自于人体白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）基因发生的大量特异性变异。HLA基因编码一些功能蛋白，这些蛋白的作用是将抗原信息传递给免疫细胞，而且HLA还参与1型糖尿病患者体内的自身免疫应答。

因此，更深入地了解HLA有助于阐明1型糖尿病的发病机制。过去五年来，就职于丹佛科罗拉多大学医学院（University of Colorado Medical School）的内分泌学家George Eisenbarth，以及国家犹太健康中心（National Jewish Health）的免疫学家John Kappler都在努力寻找一个由三种蛋白质构成的复合体的三维结构，Eisenbarth认为这是导致1型糖尿病发生的关键因素。这个蛋白复合体包括了HLA抗原提呈分子、抗原自身（胰岛素的一个特异性多肽），以及能够识别HLA-抗原复合物的T细胞受体。

T细胞在包括1型糖尿病在内的所有的自身免疫疾病中起着关键性的作用。通常，细胞毒性T细胞只能够消灭被感染的细胞；在T细胞成熟前，那些能够对自身的生物大分子发生免疫应答的T细胞已经被机体清除掉，因此正常人体的免疫系统会对自身的生物分子产生免疫耐受。然而在1型糖尿病患者体内，免疫系统却出了差错：T细胞被差遣去识别 β 细胞，并进入血液循环发起对 β 细胞的攻击。关于这些攻击自身抗原的T细胞是怎样逃避被机体清除、并且分化成熟的问题，科学家还没有研究清楚。许多因素似乎与此有关，包括编码胰岛素的基因变异、饮食的改变，以及肠道微生物群中某种特异性的细菌的出现或者缺失。

Eisenbarth过去曾参与早期的筛选及鉴定某些抗原的研究工作，这些抗原能够激起T细胞去攻击 β 细胞。除了胰岛素以外，最主要的自身免疫性抗原原有ZnT8、GAD65和IA-2。Eisenbarth指出，他们已经制作出了这四个抗原的抗体。利用这些抗体，他们现在能够预测糖尿病的发生。不管是谁，只要他们体内存在着这四个抗原中的任意两个，那么他们中的几乎所有人都会患上糖尿病。



MRI技术显示小鼠的胰腺（彩色），从细胞水平上追踪糖尿病的发生。

更深一步地了解糖尿病的发病机制可能需要以一种能够追踪人类和小鼠糖尿病发展的新技术为基础。哈佛大学医学院和波士顿马萨诸塞州总医院（Massachusetts General Hospital in Boston）的科学家们目前正在使用核磁共振成像（MRI）的磁性纳米粒子技术来直观评估胰岛炎和发炎的胰腺组织，其中胰腺炎是糖尿病最早的临床表现。非肥胖性糖尿病（Non-Obese Diabetic, NOD）小鼠是1型糖尿病的动物模型。科学家使用MRI来判断哪些6~10周龄的NOD小鼠将会患上终末期糖尿病；借助探针检测，他们发现那些胰腺内聚集着最高浓度的磁性纳米粒子的小鼠患有糖尿病。

哈佛大学医学院（Harvard Medical School）的免疫学家Diane Mathis的研究小组在数据分析的过程中发现了几种以前从未报道过的生物分子和细胞组份，这些都会使小鼠发生糖尿病的几率变低。

事实上，并非所有具有1型糖尿病遗传易感性的人最终都会发展成为糖尿病患者，这可能与一些诱发因素有关。有许多证据表明病毒感染——可能是一些肠道病毒，例如柯萨奇病毒——会引起免疫系统功能紊乱。目前有两种关于病毒感染导致糖尿病发生的理论：一种认为肠道病毒和一些其它的微生物组织提高了宿主的免疫耐受性，因此保护宿主避免了1型糖尿病的发生。

美国加利福尼亚州的拉荷亚过敏与免疫研究所（La Jolla Institute for Allergy and Immunology）1型糖尿病研究中心的主任Matthias von Herrath指出，这些致病菌的存在可能有助于使少数儿童产生“免疫系统倦怠”。另外一种理论是病毒以某种方式暴露了 β 细胞上的抗原，从而引起宿主的免疫系统发起对 β 细胞的攻击。

为了判断病毒或者环境中的任何其它因素是否能够引发1型糖尿病，青年人中糖尿病自身免疫研究（Diabetes Auto Immunity Study in the Young, DAISY）于1993年7月正式启动了。DAISY对30,000多名新生儿进行HLA分型，并且登记了那些父母或者兄弟姐妹患有1型糖尿病的儿童，以及普通幼儿人群中那些携有预示中度或者高度发生糖尿病风险性的基因的儿童。科学家收集了这些婴幼儿的血液样本，并向父母询问小孩的日常饮食、身体健康状况，以及生活起居的其它方面。2007年2月，这些儿童中有61名被诊断出患有1型糖尿病。根据DAISY组织者所说，他们的研究团队在这15年内发现了几种与1型糖尿病相关联的自身抗原或者基因。他们也试着找出饮食与糖尿病的发生或者延缓发生之间的联系，并且证明了所有的关于1型糖尿病的发生与儿童疫苗的有效期限有关的推测都是错误的。尽管一项规模比较小的前瞻性研究发现在肠道病毒感染与1型糖尿病的发生之间没有任何联系，DAISY研究团队表明他们将需要进一步的深入研究。

2. 型糖尿病的诱发因素很复杂

关于寻找2型糖尿病的诱发因素的问题并不会更简单。当肌肉和脂肪组织对胰岛素反应失常后，糟糕的事情发生了，随之而来的是 β 细胞会代偿性地分泌更多的胰岛素。研究发现，2型糖尿病的发生与高热量饮食、缺乏锻炼的生活方式有着统计学意义上的相关性，但是科学家们还在继续讨论这些诱发因素是怎样或者是否引起了初期的胰岛素耐受性。毕竟，75~80%的肥胖人群终生都不会患上2型糖尿病，而且，正如1型糖尿病一样，2型糖尿病似乎也是家族遗传病。总之，这些数据表明2型糖尿病也与基因有关。

目前全基因组关联研究（Genome-Wide Association Studie, GWAS）所得的数据还远远不足以让人们清楚了解糖尿病的发生。到目前为止，GWAS鉴定了40多个与2型糖尿病相关的基因，其中大多数与 β 细胞的生物功能有关联。但是，这些基因加在一起也只能对大约10%的、显而易见的遗传因素做出解释。为了找到还未被报道的可能的遗传性因素，美国威斯康星大学麦迪逊分校（University of Wisconsin-madison）的生物化学家Alan Attie将两个种属不同的小鼠进行杂交所得的小鼠作为动物模型——一种肥胖但没有糖尿病，另一种肥胖并且易于罹患糖尿病——追踪那些与糖尿病发病过程相关联的基因，例如那些调节 β 细胞增殖、胰岛素降解与分泌的基因。

GWAS指出一些基因只在脂肪细胞中表达，这可能有助于解释饮食过量能以何种机制引起糖尿病的发生。当暴饮暴食后，脂肪组织便储存着过量的油脂，但这会对机体有害。一旦脂肪细胞因功能丧失而不能储存这些摄入的过量油脂，这些油脂便开始在肌肉组织以及肝脏中聚积。美国达拉斯德克萨斯大学的西南医学中心（University of Texas Southwestern Medical Center）的糖尿病研究专家家

家Philipp Scherer指出，这种异常堆积引起了胰岛素耐受。如果脂肪组织以一种健康的方式扩大，就不会有胰岛素耐受的发生——这就是Philipp解释为什么有些肥胖人群永远也不会患上2型糖尿病的原因。

另外一个由脂肪组织异常增生带来的不良结果是炎症的发生。脂肪组织的大量增长会分泌叫做细胞因子的蛋白质和其它能够促进炎症发生以及招募巨噬细胞（杀伤性免疫细胞）的生物物质。当巨噬细胞在脂肪组织内聚集后，它们会发生改变，并且分泌更多的细胞因子和其它炎性因子到血液循环中。这也促进了其它组织发生炎症，包括胰岛。几乎所有科学家一致同意胰岛炎在2型糖尿病中起着重要的作用，然而这种作用的实质是什么，仍然是糖尿病研究中的一个尚未解决问题。

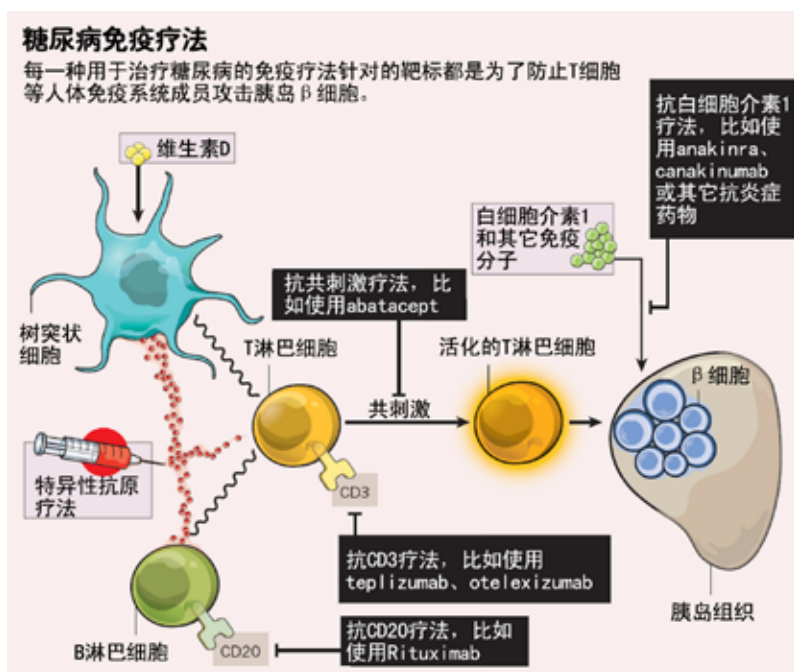
虽然Scherer认为胰岛素耐受会导致炎症发生，但是其他生物学家却认为炎症是引起糖尿病的一个主要因素。例如乔瑟林糖尿病中心和哈佛大学医学院的医生兼结构生物学家Steven Shoelson觉得后一种观点是正确的。他认为代谢应激导致细胞因子的释放，这可能直接导致了胰岛素耐受的形成。Shoelson正在参与一种名为双水杨酯（salsalate）的非甾体类消炎药（non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID）的临床前试验。实验发现Salsalate能够降低2型糖尿病患者血液中的葡萄糖和脂肪含量，Shoelson计划在2012年6月于美国宾夕法尼亚州费城召开的美国糖尿病协会（American Diabetes Association, ADA）会议上公布他最近获得的较大规模的salsalate临床前试验结果。在该会议上，他们指出，将salsalate添加到当前的口服抗糖尿病疗法中可以适度地增加血糖控制。详细结果可以参看“ADA: Added NSAID Boosts Glycemic Control” <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ADA/33202>）。

但是即使将基因、饮食和新陈代谢水平联合起来也不能完全解释2型糖尿病发生的诱因。其它因素，例如环境毒素和肠道微生物群等可能有助于促进糖尿病的发生。另一个影响因素可能是母体孕期的饮食：在小鼠和人类的实验中都发现妊娠期母亲热量的限制会导致后代发生2型糖尿病的风险性增加。Kahn认为这种机制可能与严格的表观遗传过程有关。例如，小鼠和人类的实验表明在怀孕期间不良饮食可能影响了与胎儿脂肪细胞发育有关的基因表达，这使得脂肪细胞能够高效地储存过量的脂肪变得更困难。

致力于鉴定与2型糖尿病相关的特异性环境因素的加利福尼亚州斯坦福大学（Stanford University）的内分泌专家兼医学信息学家Atul Butte开创了一项与GWAS类似的全球环境相关性研究。初步研究发现在2型糖尿病与农药衍生物环氧七氯（杀虫剂）、维生素E和多氯联苯（polychlorinated biphenyl, PCB）之间有着显著的相关性。

尽管科学家们对两种糖尿病的认识越来越深刻，但是关于这两种疾病的病理过程中的大部分问题以及它们在病因学中几乎所有方面的问题是否已经被发现，仍然是一个谜。大部分科学家认为糖尿病的发生不可能只有一个诱发因素，有些科学家甚至认为基因的差异和环境方面的不同可能会使得人与人之间疾病的发展过程也不同。Shoelson指出，这个研究领域的科学家们正在激烈讨论并且各持己见。究竟科学家最终能否找到引起糖尿病发生的原因，让我们静待结果吧。

二、挽救胰岛 β 细胞



1型糖尿病是一种因为人体免疫系统失控、攻击并破坏人体自身负责分泌胰岛素的胰岛 β 细胞, 导致胰岛素分泌量下降, 绝对不足而引起的一种疾病。如果有一种药物能够终止这个过程, 那么将彻底扭转1型糖尿病的病程。些胰腺内聚集着最高浓度的磁性纳米粒子的小鼠患有糖尿病。

我们都知道心肌梗死、中风和动脉瘤这三种疾病中的任何一种都足以致人死亡。可是很多人都不知道1型糖尿病和这几种疾病同

样可怕, 只有科研人员才能够真正认识到1型糖尿病的危害。

法国巴黎第五大学 (University of Paris-Descartes) 的免疫学家Jean-Francois Bach就是这样一位科学家, 她认为应该将1型糖尿病视作为医疗急症 (medical emergency), 并且对1型糖尿病的处理应该以尽快扭转整个病程为治疗宗旨。

1型糖尿病的发病机制已经研究得比较清楚了, 是因为我们人体的免疫系统错误地攻击了自身的胰岛 β 细胞, 从而使负责分泌胰岛素的 β 细胞大量死亡才导致了1型糖尿病的发生。这种免疫攻击在人体发病好几年之前就已经开始了, 但是一般在我们被确诊之后, 大部分患者体内还会残存大约1/3的正常胰岛 β 细胞, 所以医生的工作就是如何挽救这些残存的有生力量。如果我们能够彻底终止体内的免疫攻击作用, 那么就能留住这部分幸存的胰岛 β 细胞, 科学家们相信仅仅依靠这部分细胞就足以分泌满足我们人体需要的胰岛素。

近十年来, 科学家们已经开展了大量的临床试验, 对各种免疫调节药物的 β 细胞挽救能力进行过检测, 这些药物中有很多都是用于治疗其它自身免疫疾病的临床用药。可是到目前为止, 还没人成功过。由于1型糖尿病的患者多为儿童和青少年, 所以我们还必须找到一种能够长期给他们服用的药物。一直以来, 科学家们调整用药计量、疗程, 并且尝试各种联合用药方案, 希望能够找到合适, 并且有效的免疫调节药物, 挽救胰岛 β 细胞。

1. 过高的期望

在上个世纪的80年代，研究表明对刚刚确诊为1型糖尿病的患者采取免疫抑制疗法可以有效地减轻他们对胰岛素注射的依赖程度，并且多个研究结果都提示1型糖尿病很有可能是一种自身免疫疾病，当时研究人员还不太清楚具体的细节。

早期免疫调节药物，诸如环孢霉素（cyclosporine）和抗胸腺抗体（antithymocyte globulin）都属于比较粗略的治疗手段，它们只能对免疫系统发挥整体的调控作用，不能特异性地针对 β 细胞杀伤免疫细胞发挥作用。所以长期使用这些药物都会带来严重的毒副作用，并且这些治疗方法的疗效也不持久。不过哪怕只有一丁点儿疗效也足以鼓励科学家们继续深入研究下去，寻找特异性更高的免疫调节因子和有的放矢地针对 β 细胞杀伤机制进行干扰和阻断。

当时大家的注意力主要都集中在T细胞上，因为大家都认为是T细胞杀伤了胰岛 β 细胞。研究发现，针对一种T细胞受体CD3的抗体类药物可以阻止、甚至彻底地逆转非肥胖型糖尿病小鼠模型以及其它1型糖尿病小鼠动物模型的糖尿病病情。据美国加州大学旧金山分校（University of California, San Francisco）的免疫学家Jeffrey Bluestone回忆，当时更让他们兴奋的小鼠动物模型研究成果是，只需要对它们进行短期治疗，就可以获得非常好的、稳定的长期疗效。Bluestone等人希望这种抗CD3受体的疗法可以削弱人体免疫系统的免疫功能，而不是像其它抗免疫排斥药物一样，彻底屏蔽整个免疫系统的作用。

后来有两款CD3抗体类制剂进入了人体临床试验，它们分别是teplizumab和otelixizumab。欧洲和美国的人体实验结果都显示，新近被确诊为1型糖尿病的患者经过不到两周的短期治疗后可获得长达5年的良好疗效，他们体内的胰岛 β 细胞功能都能得到不错的改善。

但是与小鼠实验结果不同的是，这种疗法在人体上的疗效只是暂时的，数年之后，这些患者体内的胰岛 β 细胞还是会消亡殆尽，并不能彻底阻断疾病的发展。更大的失败还在后头。2011年，针对这类药物的两个大规模III期人体临床试验以失败告终。虽然这两个临床试验在实验设计和疗效评估方面略有差异，但是他们最终都得到了同样的结论，即在确诊一年之后，抗CD3疗法并不能比标准的胰岛素疗法的疗效更好。

这个结果我们并不陌生。实际上，Bluestone就曾指出，在确诊的头一年里，这种抗CD3疗法的疗效很难超过经典的胰岛素疗法。这是因为我们现在的胰岛素治疗方案已经非常好了，患者使用这种治疗措施就能够很好地控制住病情。在免疫抑制剂疗法和胰岛素疗法的较量中，最终都是以免疫抑制剂的失败而告终。

谷氨酸脱羧酶（glutamic acid decarboxylase, GAD）也是同样先给予我们极大的希望，然而最终在III期临床试验中败北。GAD是一种在胰腺组织中很常见的酶，它也是人体免疫系统攻击的一个靶标。给人体注射各种不同形式的谷氨酸脱羧酶能够帮助免疫系统形成免疫耐受，不再将其作为攻击的靶标。但是一个欧洲的研究项目发现，对于新近诊断为1型糖尿病的患者，在15个月的观察期内，注射GAD既不能帮助人体恢复胰腺 β 细胞的功能，也不能改善糖尿病患者的症状。在美国开展的一个类

似的研究项目也因为发现GAD没有什么疗效而提前终止了。

受美国国立健康研究院（NIH）资助的美国1型糖尿病临床试验研究协会（Type 1 Diabetes TrialNet）的主席Jay Skyler表示，GAD的失败可能是因为给药方式的问题。动物模型研究发现，通过口服、鼻腔给药或腹腔注射的方式让动物摄入GAD能够起到不错的治疗效果，但是美国 and 欧洲这两个研究项目采用的都是皮下注射的给药方式。所以同时身为美国佛罗里达州迈阿密大学（University of Miami in Florida）医学和儿科学教授的Skyler指出，他个人还不会放弃对GAD的研究。

胰岛素和其前体物质前胰岛素（proinsulin）等其它抗原也都比较有希望，它们可能会成为新的免疫调节疗法的作用基础。因为针对它们的免疫疗法更具特异性，所以不会改变免疫系统的整体功能，不至于让患者的免疫功能出现问题，导致感染等并发症的出现。然而，使用这种免疫疗法只会影响到特异性攻击β细胞的活性T细胞的功能。比利时鲁汶天主教大学（Catholic University of Leuven）的内分泌专家Chantal Mathieu认为，这种特异性疗法给糖尿病患者撑起了一块非常重要的安全网。

2. 其它治疗方案

Mathieu正在研究另外一种比较温和的免疫调控方案。Mathieu是欧盟资助的1型糖尿病天然免疫调控因子治疗项目（Natural Immunomodulators as Novel Immunotherapies for Type 1 Diabetes, NAIMIT）的联络协调人。她的课题小组之前就在非肥胖糖尿病小鼠动物模型实验中发现维生素D具有预防糖尿病发病的作用。可问题在于，如果要在人体获得同样的疗效，那么用药剂量会相当大，大约是人体常规用药剂量的1000倍。服用这种剂量的维生素D会诱发心律不齐、肾结石、高钙血症等其它疾病。

可是科研人员们并没有就此放弃维生素D疗法。荷兰莱顿大学（Leiden University in the Netherlands）的糖尿病及免疫专家Bart Roep领导的课题小组研究发现，在存在维生素D的体外培养环境中成熟的树突状细胞（dendritic cell）具有抑制T细胞反应的作用。Mathieu如此评价该研究成果：他们的这个实验非常清楚地阐明了维生素D的免疫调控作用。Mathieu课题组希望能够尽快开始人体实验，将这种树突状细胞输入1型糖尿病患者体内，看看是否会有奇迹发生，他们预计在2012年开始这个研究项目。

另外一种比较有潜力的免疫治疗方案是阻断共刺激（costimulation）作用，即T细胞活化的最后一个步骤。美国1型糖尿病临床试验研究协会招募了77名新近被诊断患有1型糖尿病的志愿者开展了这方面的研究工作。每一名志愿者在两年的时间里都接受了27次abatacept（是两个CTLA-4分子的细胞外功能区与人IgG1的Fc段结合而成的可溶性融合蛋白，属T细胞抑制剂的一种，属于共刺激抑制剂，主要用于治疗类风湿性关节炎）治疗。可是实验结果却不太好。与对照组相比，接受abatacept治疗的患者的β细胞功能的确有所改善，可是这种药物只在头6个月效果最明显，之后治疗组和对照组β细胞数量和细胞功能都会以同样的速度不断地下降。

美国1型糖尿病临床试验研究协会的科学家们在另外一个针对B细胞（B细胞可以帮助T细胞识别抗原）的研究项目中也观察到了同样的结果。他们在这个研究项目中给57位新近被确诊为1型糖尿病的患者使用了为常规用药剂量4倍的利妥昔单抗（rituximab，这是一种特异性针对B细胞CD20受体的单抗）。一年之后发现，用药组的β细胞功能要比对照组更好，需要的胰岛素注射剂量也更少。可是这种疗效同样也是在最开始的时候最明显，半年之后，治疗组又变得和对照组一样，开始继续丢失β细胞。

3. 先天免疫作用

上述这些研究方案看起来全都走进了死胡同，所以科学家们不得不又开始寻找B细胞和T细胞的反应，即获得性免疫反应特异性抗原之外的治疗方案。他们将目光转移到非特异性的天然免疫反应系统上，比如炎症反应。目前就职于丹麦哥本哈根大学（University of Copenhagen in Denmark）的内分泌专家Mandrup-Poulsen早在上世纪80年代中期就发现一种参与天然免疫反应的分子——白细胞介素1能够杀灭胰腺β细胞。目前对天然免疫反应的研究热潮又在这个基础之上向前更进了一步。2011年，一项前瞻性研究发现，对15名新近被确诊为1型糖尿病的儿童患者连续给予28天的白细胞介素1阻断剂anakinra进行治疗，可以降低他们胰岛素注射的用药剂量，这种疗效可以维持4个月之久。

另外两个使用白细胞介素1阻断剂治疗1型糖尿病的II期临床试验项目也已经启动。其中由Mandrup-Poulsen领导的一个欧洲临床试验项目使用的就是anakinra，另外一个由美国1型糖尿病临床试验研究协会开展的项目使用的则是另外一种和anakinra比较类似的药物canakinumab。当时这两个临床试验项目都计划在今年6月于美国宾夕法尼亚州费城市召开的美国糖尿病协会年会（American Diabetes Association meeting）上宣布他们的实验结果。哪怕得到的是阴性的实验结果，Mandrup-Poulsen也认为我们不应该就此放弃白细胞介素1阻断剂疗法，而应该考虑将多种白细胞介素1阻断剂联合使用，可能会取得不错的疗效。

实际上，最近的一个小鼠研究成果也比较支持Mandrup-Poulsen的观点。在这个小鼠研究工作中，研究人员发现将抗CD3抗体和anakinra联用就能彻底逆转非肥胖糖尿病小鼠动物模型的糖尿病病程，而且这两种药物的使用剂量都要低于单独使用时的用药剂量。据参与了这个小鼠实验的Mandrup-Poulsen介绍，这个实验结果让他们非常兴奋，因为这表明联合多种免疫制剂将会取得令人意想不到的疗效。

免疫疗法的作用将不仅仅局限于对糖尿病患者的治疗工作中。免疫疗法同样具有预防糖尿病的潜力，因为我们都知道在糖尿病发作前的好几年时间里，人体的免疫系统就已经开始对胰腺β细胞展开攻击了。所以Skyler认为，从理论上来说，在病情发作之前就彻底停止免疫攻击将会比确诊患上了糖尿病之后再开始治疗的效果好得多。换句话说，就是预防比治疗更重要。

三、人们肠道微生物群落中的小生物可能会促进糖尿病的发生



八周龄Taconic B6小鼠回肠末端的分节丝状菌（Segmented filamentous bacteria, SFB）。

人们肠道微生物群落中的小生物可能会促进糖尿病的发生。

2004年，美国密苏里州圣路易斯华盛顿大学（Washington University in St Louis）的Fredrik Bäckhed等人观察到无菌小鼠——在没有细菌的条件下生长和饲养的小鼠——比常规饲养的对照组小鼠在体重方面普遍更轻一些。将对照组小鼠的肠道排泄物移植到无菌小鼠体内后，Fredrik Bäckhed等人发现被移植的小鼠体重增加了，而且这些小鼠的胰岛素不能有效地降低血糖水平了。后来该研究领域的其他一些科学家分别从清瘦的或者肥胖的常规培养的小鼠肠道中分

离出细菌，然后移植到无菌小鼠的肠道，给与相同的饮食，那些接受了肥胖小鼠肠道细菌的无菌小鼠比那些接受了清瘦小鼠肠道细菌的无菌小鼠在体重上几乎重了两倍。这些发现启发了科学家开展一项新的研究，而这项研究将改变我们对于肥胖与糖尿病的认知。

一般人的肠道聚集着数万亿的细菌，在数量上它们大约是其人类宿主细胞的一到十倍。所有肠道细菌的基因总和数量上超过了人类基因的100倍。总之，这些肠道细菌可以作为身体的另一个器官，以尚未被完全理解的方式与人体的代谢系统互相补充、相互影响。但是有一件事情是人们越来越清楚明白了：肠道不同细菌种类的组合能够影响糖尿病的发展和决定糖尿病的治疗方案。

人类和微生物群——寄居在我们身体里面和表面的微生物——已经协同进化了几千年。但是最近由于我们过量摄取糖和脂肪、使用抗菌香皂清洁肌肤、使用抗生素对抗极其微弱的感染，所以打破了这种微生物——人类之间复杂的平衡。这些行为上的改变恰好与1型糖尿病和2型糖尿病的发生率上升相吻合，这两者同步上升并不能仅仅只归咎到基因组上的变异。

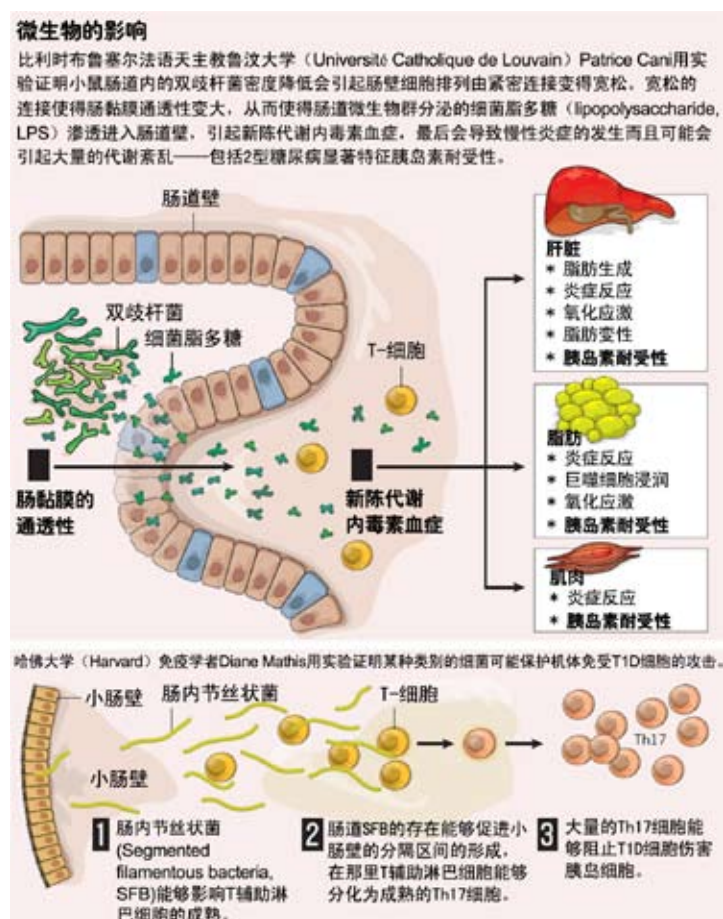
1. 找到立足点

科学家知道某种类别的细菌在肥胖小鼠体内密度更大，而其它类别的细菌在清瘦小鼠体内更常见。在体内也发现同样的现象。除此之外，肠道细菌不同种类的组合能够提高或者降低小鼠胰岛素耐受性，这个结果最初在人类体内发现。在炎症和胰岛素耐受之间似乎有一个联系——在肥胖人群和胰岛素耐受人身体内的一些细菌有潜在的特性能引起慢性低度恶性的炎症。科学家现在还不清楚所有这些细菌种类如何组合就能引起慢性低度恶性的炎症。

有两个疑问显得尤其突出、急需解决。第一，什么是起因，会带来什么影响？即改变细菌的种类引起了胰岛素耐受呢，还是体内其它的东西引起了胰岛素耐受？——非典型的微生物菌群在何种程度上影响人类宿主的新陈代谢？

第二，每一种新陈代谢的改变会与哪种机制有关？这些问题的解决最终将会促进抑制糖尿病的发展以及糖尿病的治疗方案方向的研究开展。

与此同时，科学家正在尝试着精确地弄清楚肠道微生物群如何影响新陈代谢，以及最终如何影响人类宿主的糖尿病发展。目前存在着几种推测。例如其中一种推测是由微生物产生并分泌的代谢产物或者其它化学物质引起的新陈代谢改变。另一个推测认为这种改变是由于机体对微生物细胞本身产生免疫应答反应所引起的（图：微生物的影响）。



不管是什么生理机制，日常饮食的改变往往可能引起肠道细菌比例的改变，然后导致胰岛素耐受性发生变化。在小鼠模型中，把小鼠的食物从低脂肪饮食配方变成高脂肪饮食配方后，仅仅只需要一天，科学家就能检测到胰岛素抵抗的形成。许多科学家认为在2型糖尿病患者体内存在着一个复杂的个体基因组与肠道生物群之间的相互作用网络。从遗传易感性的角度上来讲，有些人天生就有比较多的肠道有益细菌，而另外一些人的肠道却更易接受致病菌株的生长。当他们摄取高脂肪食物后，后者比前者可能更容易发生糖尿病。丹麦根托夫特哈格多恩研究院糖尿病遗传研究部门主任Oluf Pedersen指出，体内微生物群失去平衡可能是随后发生的表现型重大变化的原因，至少

在啮齿类小鼠模型上是这样的。这些表现型的改变可能包括了体重的增加和代谢综合征——糖尿病前兆的发生。

如果科学家能够研究清楚哺乳动物肠道内哪些种类的细菌对机体有益，哪些有害，那么他们可能就能够通过调控这些肠道微生物群体，使人类远离糖尿病甚至消灭糖尿病。但是，由于肠道微生物群的数量非常庞大，加上它们中的大多数以前从来没有被鉴定出来，并且几乎不可能在体外培养，因此建立一个精确全面的与胰岛素抵抗形成相对应的人类个体细菌种属的档案是一件非常困难的事情。

人体肠道宏基因组学研究项目（**Metagenomics of the Human Intestinal Tract, MetaHIT**）团队由13个研究机构组成，它们的研究方向均为探讨基因与肠道微生物群如何相互作用，从而影响人体的健康并促进疾病的发生。**Pedersen**正带领着他的**MetaHIT**研究小组展开工作。作为**MetaHIT**肥胖方向的领导人，**Pedersen**正在根据包括胰岛素抵抗在内的代谢特征将肥胖志愿者进行分类，并且试图找出这些代谢特征与他们肠道微生物群之间的关联。

在分析数据的过程中，**Pedersen**等人发现能够根据他们已经掌握的细菌基因的数量将肥胖志愿者分成两类。大约有三分之一的肥胖志愿者被划分为‘低数量基因’组。似乎这些人大多数被检测出提示有炎症发生的生化指标参数，例如白细胞计数很高和C反应蛋白水平提高。对于自然人群，大约也是相同比例（30%到40%）的肥胖人群有发展成为糖尿病的危险。

2. 利用微生物

明确肠道菌群在诱发糖尿病的形成过程中发挥着重要作用是一个开始，但是却一直到现在科学家们才能确定某种特异性的细菌种类或者种属在诱发糖尿病过程中承担的责任，可以说把这些已经了解的信息应用于糖尿病的治疗方案将不是件轻松容易的事情。

一个由**Bäckhed**等人组成的研究小组采用小鼠进行排泄物移植实验，然后将该排泄物移植方法应用于人体实验。荷兰阿姆斯特丹医学学术中心的内分泌学家**Max Nieuwdorp**带领一个研究小组进行了人体排泄物移植试验，其试验对象为18名新近被诊断出患有代谢综合症的男性志愿者。其中，9名男性志愿者通过移植试验接受了清瘦捐赠者的肠道微生物群，而其他志愿者被移植了他们自身的肠道微生物群，这个试验过程与小鼠试验是相似的。最初的结果给出了一个非常吸引人的暗示，即控制肠道微生物群可以改善身体的健康。六个星期后，科学家发现那些接受清瘦捐赠者的肠道移植物的志愿者的胰岛素敏感性提高了——指示2型糖尿病病情的动态指标降低了甚至停止。然而一年后，这些志愿者的微生物群以及他们的胰岛素敏感性又回归到了初始的状态。

目前研究阶段的排泄物移植方法并不是糖尿病或者肥胖症的实际治疗手段；它们有太多的风险，例如细菌感染从捐赠者到接受者的转移。但是科学家发现这些肠道细菌不同的组合能够调节人体血糖水平并肯定了这种作用。同时如果科学家能够弄清楚哪些细菌是对人体有益的，而且还能弄明白其作

用机制，那么他们将来可能会研发出药物或者能够模拟这些有益效用的细菌替代品。Nieuwdorp已经开展了一个更长时间的人体试验，该试验包含了45名志愿者，并且联合基因芯片实验，旨在发现是否多样化移植能够产生长久的影响，并且鉴定出所涉及到的细菌菌种。了一个更长时间的人体试验，该试验包含了45名志愿者，并且联合基因芯片实验，旨在发现是否多样化移植能够产生长久的影响，并且鉴定出所涉及到的细菌菌种。

如果科学家们能够确定哪种细菌与哪种新陈代谢参数相联系（清瘦程度、胰岛素敏感性或者超重程度、胰岛素抵抗性），那么关于新陈代谢概况的文件档案也应该相应的增加一些信息。益生菌（有活力的细菌）和益生元（能够促进有益细菌的生长的活性成分）能够被用来调节人体的微生物群，从而使机体获得更好的胰岛素敏感性。此外，可以设计开发一些抗生素来对付致病细菌，或者用于帮助有益细菌阻止不可挽回的伤害发生。最后，如果科学家能够研究清楚所有的生理机制，那么将能够研发出一些药物，这些药物要么能够模拟从清瘦人们肠道细菌分泌出的化学物质所发挥的效用，要么能够抑制导致胰岛素抵抗形成以及肥胖症发生的代谢产物或其它生物分子。

四、人工胰腺自动血糖控制仪



软件很快就能将血糖监测仪（图左）和胰岛素泵（图右）给联系起来，成为一台真正的自动血糖控制仪了。

人工胰腺（Artificial pancreases）很快就将接管起1型糖尿病（type 1 diabete）的治疗工作，容易出错的人为干预疗法将退出历史舞台。

糖尿病患者Leah Moynihan在身上“装配”了一组仪器——腹部绑了六个电子仪器，其中有四个血糖监测仪（glucose sensor），其余两个是胰岛素泵（insulin pump），另外胸口处还挂着一串遥控器——目的是检测这组仪器是否有助于改善1型糖尿病患者的临床治疗情况。这是一种人工生物胰腺装置，其基本工作原理就是可以自动根据患者体内的血糖波动情况给予适量的胰岛素，从而控制血糖。

据美国麻省中心医院（Massachusetts General Hospital, MGH）的科研护士Kendra Magyar介绍，如果这套设备最终要投入临床使用，那就应该改造得更小一点，并且也不能像现在这样创伤性这么大。Magyar自身也是一位1型糖尿病患者，她也参与了这项临床试验工作。

目前临床上对1型糖尿病的诊疗标准离理想状态还差得太远。比如1型糖尿病的患者们现在一天之内需要进行好几次手指采血，以了解他们体内血糖的波动情况，然后再根据这个血糖波动曲线进行相应的处理。比如在血糖过低的时候进食一些补充血糖的食物，又或者在血糖过高的时候注射一点胰岛素。不过，近期在市面上出现了两种可以随身携带的装置，可以给1型糖尿病患者提供一些帮助。其中一种是连续血糖监测仪（continuous glucose monitor），这个小东西可以直接放置在皮下，它可以每隔几分钟就自动检测一次血糖水平。另外一种就是胰岛素泵，这个体积只有手机大小的仪器和皮下埋植针相连，患者只需要在有需要的情况下按一下按钮，这个胰岛素泵就可以注射一定量的胰岛素到患者体内，起到降低血糖的作用。

不过这两个仪器都不能做到完全自动化，患者还是需要自己决定在什么时候对血糖进行调节，应该将血糖调节到什么水平等，如果处置失当就可能带来致命的后果。1型糖尿病患者在一个星期当中一般都可能出现2次低血糖（hypoglycaemia）的状况，而且大约有10%的1型糖尿病患者会因为胰岛素相关并发症而死亡。

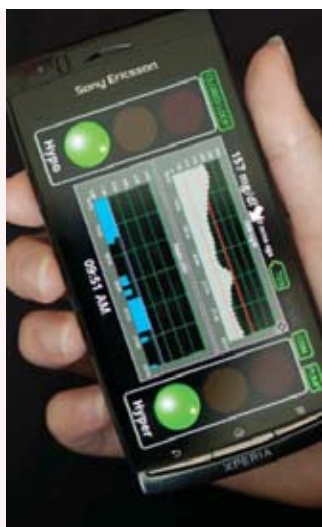
Moynihhan这位在美国马萨诸塞州坎布里奇Mount Auburn医院（Mount Auburn Hospital in Cambridge, Massachusetts）工作的职业护师已经与1型糖尿病患者打了将近30年的交道，她认为这种自动化的仪器不会太快面世。

1. 自动化血糖控制仪

为了改善1型糖尿病患者的生活质量，帮助他们避免因为发生各种糖尿病相关并发症而死亡，很多科学家一直努力开发自动化的医疗设备，希望通过某种无线信号传导装置将血糖监测仪和胰岛素泵给联系起来，起到自动控制血糖的作用。这种人工自动化血糖控制仪需要采用一种非常高级的控制算法（即软件运算公式），根据血糖的实时水平自动计算出需要注射的胰岛素用量。

其实早在35年前就已经有人开始研制这种人工胰腺装置了。在20世纪70年代末，美国印第安纳州的Miles实验室就开发出了一套Biostator设备，这套电冰箱大小的设备可以对静脉血糖浓度进行监测，同时根据这个血糖水平静脉注射适量的胰岛素。可是这么个大家伙只能在医院里使用。但是这套Biostator装置至少说明开发这种人工胰腺从技术上是可行的。随后又有人开发出了更便携的Biostator设备，但是需要通过手术的方式植入血糖监测仪和胰岛素泵，再加上其它一些安全性和使用方面的问题，所以这些设备最终也没能得到大规模的商业化应用。

十年前出现的家用自动血糖监测仪可谓是技术上的一大进步，这种仪器配备了一种滑出式的皮下植入血糖监测仪。不过第一代仪器只能提供既往的血糖数据，供医生和患者了解血糖控制情况，并不能起到实时控制血糖的作用。到了2005年，美国Medtronic医疗器械公司推出了一款Guardian RT仪。这款仪器可以每隔5分钟自动更新一次血糖读值。再加上埋植在皮下的胰岛素泵早在几十年前也已经出现了，所以唯一欠缺的就是如何将血糖监测仪和胰岛素泵绑定起来，形成一套完整的血糖自动控制仪。



借助手机软件，在每个人的智能手机上就可以实时了解自己当前的血糖水平以及胰岛素的用量。



参与麻省中心医院这次临床试验工作的美国马萨诸塞州波士顿大学（Boston University in Massachusetts）的生物医学工程师Ed Damiano正在检查他儿子David随身“佩戴”的血糖动态监测仪，以了解David的血糖水平。

其实早在35年前就已经有人开始研制这种人工胰腺装置了。在20世纪70年代末，美国印第安纳州的Miles实验室就开发出了一套Biostator设备，这套电冰箱大小的设备可以对静脉血糖浓度进行监测，同时根据这个血糖水平静脉注射适量的胰岛素。可是这么个大家伙只能在医院里使用。但是这套Biostator装置至少说明开发这种人工胰腺从技术上是可行的。随后又有人开发出了更便携的Biostator设备，但是需要通过手术的方式植入血糖监测仪和胰岛素泵，再加上其它一些安全问题和使用方面的问题，所以这些设备最终也没能得到大规模的商业化应用。

十年前出现的家用自动血糖监测仪可谓是技术上的一大进步，这种仪器配备了一种滑出式的皮下植入血糖监测仪。不过第一代仪器只能提供既往的血糖数据，供医生和患者了解血糖控制情况，并不能起到实时控制血糖的作用。到了2005年，美国Medtronic医疗器械公司推出了一款Guardian RT仪。这款仪器可以每隔5分钟自动更新一次血糖读值。再加上埋植在皮下的胰岛素泵早在几十年前也已经出现了，所以唯一欠缺的就是如何将血糖监测仪和胰岛素泵绑定起来，形成一套完整的血糖自动控制仪。

2. 合二为一



Leah Moynihan正在骑自行车，这是她们对人工胰腺开展的检测项目之一。

为了开发适用于血糖自动控制仪的计算机算法，美国纽约的一家非盈利机构JDRF在2005年启动了人工胰腺计划（Artificial Pancreas Project）。这项耗资数百万美元的计划将糖尿病研究专家和医疗设备供应商集合到一起让大家一同来攻关。与此同时，FDA也将人工胰腺列为重点支持项目，并且与NIH一起成立了人工胰腺项目联合工作小组（Interagency Artificial

Pan-creas Working Group），以共同应对有可能出现的任何临床以及科研方面的问题。美国以及欧洲的政府部门以及许多医疗设备供应商也都在这方面投入了大笔的资金，共计有数千万美元的经费投入到了与人工胰腺相关的研究项目当中。

自此不断涌现了大量的研究成果，紧接着很多科研小组也都相继启动了人体临床试验工作，对多种计算机算法进行验证。绝大多数研究都是在医院里开展的，一般都是给医院里的糖尿病患者接上电脑和各种留置在静脉里的医疗设备，就好像Moynihan接受的处置方式一样，可这就大大限制了患者的人身自由。不过也有少数几个课题组比较例外，他们开发的仪器更高级一点。

Medtronic公司在澳大利亚珀斯市玛格丽特公主殿下儿童医院（Princess Margaret Hospital for Children in Perth, Australia）里正在利用黑莓智能手机对他们开发的计算机软件进行测试。还有一些科研人员正在意大利和法国使用智能手机和手提电脑进行同样的实验，不过他们的实验地点可不是在医院里，而是在医院外，比如宾馆里。但是他们也在附近安排了医护人员以及医疗器械工程师，以备不时之需。今年3月，FDA批准使用完全一样的技术在美国弗吉尼亚大学（University of Virginia）和美国加利福尼亚州圣巴巴拉（Santa Barbara, California）的Sansum糖尿病研究所（Sansum Diabetes Research Institute, SDRI）开展类似的临床试验研究。

在美国，还有一些研究人员在开发可以让人工胰腺装置工作得更好的辅助设备。比如Damiano课题组和另外一个来自美国奥勒冈州波特兰市（Portland, Oregon）的课题组就在研究如何利用胰高血糖素（glucagon）对患者的血糖水平进行更精准的控制。美国康涅狄格州纽黑文市耶鲁大学医学院

(Yale University School of Medicine in New Haven, Connecticut) 的科研人员们选用的则是一种叫做普兰林肽 (pramlintide) 的降血糖药物, 这是一种人工合成的糊精 (amylin) 类似物, 有助于减缓人体进食之后肠道对营养物质的吸收速度, 可以避免出现餐后血糖突然大幅度升高的情况。耶鲁大学的这个课题组还在实验一种敷贴, 这种敷贴具有局部皮肤加热的功能, 所以可以加快胰岛素注射部位的血流速度, 帮助胰岛素更快被人体吸收。

3. 有风险的方案

尽管人工胰腺装置的开发者们提出了各种完美的解决方案, 但是他们也一致认为医疗安全问题还是需要考虑的头等大事。“低血糖是非常危险的一种情况, 此时患者会昏迷、失去意识、癫痫发作, 如果得不到及时的救助就有死亡的危险。所以这是一定要避免出现的一种情况。血糖自动控制仪如果反应过度就会带来这种危险。所以一定要确保血糖自动控制仪不会出现这种问题。”麻省中心医院和Damiano共同开展这项临床试验工作的糖尿病专家Steven Russell警告说。

为了在尽可能没有人为干预的情况下确保患者的生命安全, 很多专家和医疗设备供应商都在改进他们的计算机控制软件, 他们的办法是将多个部分自动化的算法进行杂交。

美国加利福尼亚州Medtronic公司出品的Paradigm Veo应该就属于此类产品中的第一款产品。当Paradigm Veo的血糖监测仪报告患者的血糖已经降低到某一个安全水平之下时, 胰岛素泵就会自动停止工作。这款产品已经在欧洲上市, 不过在美国目前还在进行家庭检测, 预计2013年将在美国本土上市。

半自动化的仪器也可以发挥一定的作用。比如接下来就应该是开发预警用的低血糖感应器, 而不是像Paradigm Veo仪那样通过设定一个血糖安全值的方式进行终止干预。又或者可以开发一种装置, 能够在血糖超出某个预定阈值的情况下自动加快胰岛素的注射速度; 又或者会开发一套专门在患者睡着的时候使用的全自动化血糖控制仪, 因为这个时候不会有进食、应激压力、运动等复杂情况对患者的血糖水平产生干扰, 所以技术上实现起来比较容易。重要的是, 所有这些设备都应该是自动化, 而且又能够在必要的时候进行人工干预的。

不过要达到这一目标也需要付出很多的努力, 尤其在美国要更加困难, 比如那套低血糖应对装置在美国的上市之路就不如在欧洲走得那么顺畅。为了加快这些医疗器械的上市速度, JDRF在2011年的10月启动了一个“说服FDA”计划, 他们将为人工胰腺装置制定使用指南, 为顺利上市奠定基础。据JDRF的人工胰腺项目科学技术主管Aaron Kowalski介绍说, 他们如此急迫是因为这个项目在临床上的需求真的是太大了。他们都希望拥有安全、高效的产品, 但同时也都很清楚, 糖尿病患者们现在正在遭受疾病的折磨, 而且他们现在的确可以为这些患者做点什么。

JDRF的努力也赢得了广泛的支持和赞誉。在短短3周的时间里，已经有超过10万人在请愿书上签名了，他们也如愿获得了FDA的关注。2011年12月，FDA公布了一份指导意见草案，他们在这份草案中承诺将在对人工胰腺相关临床试验项目的监管工作中适当增加一些灵活性，比如在实验的规模、持续时间和临床评价指标等方面稍微放松一点。FDA人工胰腺管理部门的主席Charles Zimlik说道：“现在我们还没有拿到任何有说服力的实验数据让我们能够为仪器发出一张上市的通行证。我们想在这说说我们的心声：‘你们只要有结果，尽管来找我们吧。’”

2012年的2月，Damiano和Russell就向FDA提出了申请。他们和FDA的官员们讨论了在麻省中心医院里开展一次为期5天的小实验的可行性。他们将在iPhone手机上对他们开发的新软件进行检测。Damiano强调，所有参加实验的患者都可以在医院里任意走动。他们还计划在这次实验之后再开展一次为期12天的实验，这一次他们还将招募医院里患有1型糖尿病的医护人员参加实验，所有参加实验的人员都将随身佩戴血糖控制仪，但是他们的活动不会受到任何限制，还将和往常一样从事日常的工作，甚至可以带着这些仪器回家睡觉。Damiano和Russell等人随后还计划对糖尿病患儿进行为期1至2周的实验，到2014年可能还会对门诊病人进行长期的实验研究。

Damiano非常有信心在他的儿子高中毕业之前让自动血糖控制仪上市，Damiano的儿子在2000年还只有11个月大时被诊断为1型糖尿病。他希望在他儿子上大学之前一定能用上这种控制仪。不然Damiano就得跟着儿子去上大学了。

资讯 · 频道

www.LifeOmics.com



关键控制单元：计算机软件

糖尿病研究人员和临床医生们全都认为安全、有效的人工胰腺装置要比目前临床上的诊疗措施更有优势，可以将患者们的血糖控制得更好。但是参与人工胰腺开发工作的生物工程师们却还没有探讨出哪一种算法（**algorithm**，即电脑控制程序、软件）是适合人工自动血糖控制仪的最好方案。

PID控制器（proportional-integral-derivative controllers）是目前应用范围最广泛的一种反馈控制装置（**feedback control**），在导弹操控和汽车自动驾驶等领域中都有它们的身影，所以也是一些生物工程师们比较推崇的一种方案。在人工胰腺装置中，这种**PID控制器**会根据血糖的实际水平和血糖水平改变的速度计算出患者需要的胰岛素注射量。**Gary Steil**曾是**Medtronic**公司的一名工程师，他现在正在开发自己的软件，并且也在美国马萨诸塞州波士顿市儿童医院（**Children's Hospital Boston in Massachusetts**）里对他的这款软件进行临床测试。**Steil**认为**PID控制器**能够最真实地模拟人体胰腺 β 细胞（即负责分泌胰岛素的细胞）在天然状态下对血糖进行调控的工作机制。其实这套天然反应机制的工作原理非常简单，如果血糖升高了，就分泌一点胰岛素降低血糖，仅此而已。不过另外一部分生物工程师选择了更加富有前瞻性的策略，以解决因为血糖监测仪和胰岛素泵埋植在皮下所带来的滞后问题。他们使用的这种方法就是“预测模型控制器（**model-predictive control**）”。该方法的基本工作原理是根据患者以往的血糖变动情况以及注射胰岛素之后机体的反应情况，提前估算出患者可能会出现血糖改变以及需要的胰岛素注射量。据美国弗吉尼亚大学糖尿病技术中心（**University of Virginia Center for Diabetes Technology**）的负责人**Boris Kovatchev**介绍，这套内置的预测系统可以确保糖尿病患者的生命安全。他指出，光靠及时反应可不能保证患者的生命安全，因为等到人工胰腺装置有反应就已经太迟了。

不过某些科研人员认为这场有关人工血糖自动控制仪软件的争论已经偏离了我们最初的目标。比如美国俄勒冈卫生科技大学（**Oregon Health and Science University**）的内分泌学家**Ken Ward**就表示，开发哪种软件其实不是问题。他认为只要有足够可靠的血糖监测仪，再加上反应灵敏的胰岛素泵，那么不论人工血糖自动控制仪采用哪种软件进行工作，它们都是我们糖尿病患者的守护神。

五、将糖尿病扼杀在萌芽期

疫苗有望成为1型糖尿病的预防手段，而预防2型糖尿病最有效的方法仍然是传统的良好的饮食与锻炼方法。

北卡罗来纳大学（University of North Carolina）糖尿病护理中心（Diabetes Care Center）的主任John Buse曾指出，1型糖尿病与2型糖尿病拥有相同的名字，都是以血糖水平升高为主要特征。这两种疾病如果未被控制好的话，极易产生潜在的破坏性并发症。但是尽管如此，除了以上这些共性以外，1型糖尿病与2型糖尿病之间就没有任何的相似点了。这两种糖尿病最大的区别可能就是它们的可预防性了。免疫反应在1型糖尿病中发挥了重要作用，因此我们没有很有效的预防方法。但是对于2型糖尿病（Type 2 diabetes, T2D）而言，一些传统危险因素发挥了重要作用，而且这些危险因素可以被更改，从而得以延缓T2D的发病，甚至还能从根本上预防T2D发生。

在美国，有1790万人被诊断为糖尿病，其中有90-95%的患者为T2D。大多数糖尿病患者在发病之前，通常都会出现一种糖尿病相关的病症，称为前驱糖尿病（prediabetes）。在前驱糖尿病阶段，患者的血糖浓度高于正常水平，但还不足以据此诊断为糖尿病。据美国糖尿病协会（ADA）估计，美国有790万人患有前驱糖尿病，这些人因而具有极高的T2D患病风险。前驱糖尿病与T2D相似，它们最大的危险因素之一都是体重过重，尤其是脂肪堆积在腹部的向心性肥胖，这种向心性肥胖表明个体缺乏体育锻炼，且饮食过度。Buse表示，一般而言，前驱糖尿病患者通常都会出现几个身体问题，包括胰岛素抵抗和胰岛素分泌受损，因此，“火车已经离开车站，如果这些人不做出一些改变来减少患病风险的话，那么他们就会沿着火车轨道向T2D飞驰”。

1. 改变生活方式

科学家和临床医生们很早之前就知道，如果人们改变他们的生活方式（譬如食用较健康的饮食、减肥和加强体育锻炼），就能够降低T2D的发病几率。十年前，美国国立卫生研究院（NIH）的分部门——美国国立糖尿病、消化和肾脏疾病研究院（National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK）公布了美国糖尿病预防计划（Diabetes Prevention Program, DPP）的研究结果，证实了以上观点。这项多中心临床研究旨在确定生活方式改变或糖尿病口服药物二甲双胍（metformin）治疗是否能够预防或延缓T2D的发病。答案无疑是肯定的。根据NIDDK的说法，如果人们通过减少脂肪和卡路里的摄入量，并且每周至少锻炼150分钟，从而减轻7%的体重，并维持这种减肥效果的话，那么“成千上万的高危人群就能够避免患上2型糖尿病”。该项研究发现，

饮食和运动干预措施能够减少**58%**的**T2D**患病风险。生活方式改变被证实在老年人中尤为有效；**60岁**及以上的老年人通过改变生活方式，能够降低**71%**的患病风险。该研究也同时发现，二甲双胍——这种被广泛用于治疗**T2D**的口服药物——能够有助于提前预防糖尿病发病，并减少**31%**的患病风险，这种药物在年轻的超重人群中尤为有效。

糖耐量受损是**T2D**的另一个前驱症状。最近，中国研究人员研究了强化生活方式干预措施对糖耐量受损者**T2D**发生率的长期影响。强化生活方式干预措施主要包括采取蔬菜充足，而酒精和单糖含量少的饮食方式，同时还需进行**20分钟**的适度运动。虽然大多数研究对象在坚持**6年**的这种生活方式干预后最终仍会发生**T2D**，但他们的发病时间却被延后了**14年**之久。

2. 抵挡势不可挡的糖尿病发病风险

支持**T2D**预防措施的证据已经非常明确，但是**1型糖尿病（type 1 diabetes, T1D）**的预防策略却仍然非常模糊。**Jay Skyler**来自于美国佛罗里达州迈阿密大学（**University of Miami**）的分系之一——糖尿病研究院（**Diabetes Research Institute**），他指出，此时我们没有任何方法来预防或降低**1型糖尿病**的发病风险。然而，大量动物研究表明，在糖尿病发病前给予口服胰岛素，就能够延缓糖尿病的发病。由于胰岛素的给药方式不同（通过口服或皮下注射——胰岛素的标准给药方式），免疫系统对胰岛素的应答反应也不同，因此**Skyler**和其他科学家们推测，消化道内的细胞可能在延迟或减轻胰岛素的免疫应答过程中发挥了重要作用。**Skyler**还提到，当粘膜屏障（如消化道）上存在某种抗原（在本病中为胰岛素）时，免疫系统将会形成保护性免疫（来对抗疾病发生），而不会产生破坏性免疫（如自身免疫性疾病）。

最近在坦帕市南佛罗里达大学（**University of South Florida**）进行的一项人群研究支持了这一假设。研究者们发现，用口服胰岛素治疗**T1D**患者的高危亲属，能够推迟亲属的发病时间。该项研究也表明，对于那些携带胰岛素自身抗体的人而言，口服胰岛素也能够使他们的**T1D**发病时间推后**4年**之久，但是一旦停止治疗，他们的**T1D**发病速率与安慰剂组相同。**Skyler**指出，目前的研究任务是确定其中的机制。一旦清楚了这一过程，临床医生们就能够评价口服胰岛素在何种剂量下可以有效预防并治疗糖尿病。

1994年至2003年，糖尿病预防试验——**1型糖尿病（Diabetes Prevention Trial-Type 1, DPT-1）**在**Skyler**的指导下进行，而南佛罗里达大学的研究是**DPT-1**的后续研究。最初的**DPT-1**研究虽然帮助科学家们确定了预测**T1D**发病风险的方法，并深入了解了导致**T1D**发病的免疫活动，但是它并没有让科学家们更加清楚**T1D**的预防策略。譬如，**DPT-1**的研究结果之一是：注射低剂量的胰岛素并不能够有效预防高风险人群在**5年**之内发生**T1D**。

由于T1D是一种自身免疫性疾病，因此该疾病的一个预防方法是接种疫苗。在大脑和胰腺中存在一种名为谷氨酸脱羧酶（glutamic acid decarboxylase, GAD）的酶，而许多T1D患者体内却含有GAD抗体。此外更重要的是，GAD还是一种自身抗原，它能够激活一种T细胞亚型，而这些T细胞并不会将GAD作为敌人，而是与其联合，产生有利的相互作用。在T1D患者体内，这些友好的T细胞能够平息机体对 β 细胞的攻击。然而，最近有一项研究运用了一种加入GAD的疫苗，但其结果却不容乐观：加入铝剂的GAD疫苗（alum-formulated GAD vaccine）含有一种佐剂，能够促使机体对抗原产生反应，但是用这种疫苗治疗T1D患者时，并不能保护患者体内的 β 细胞的功能。然而尽管如此，研究者们还是在高T1D发病风险的儿童中对另一种名为Diamyd的GAD疫苗（由瑞典斯德哥尔摩的Diamyd公司生产制造）进行了第II期临床试验，试图评价使用该疫苗进行预防性治疗，是否能够有效地延缓或停止T1D的发展。

另一项糖尿病疫苗研究的初步结果表明，运用一种被长期使用的廉价结核疫苗可能能够逆转T1D的病情。动物研究表明，卡介苗（Bacillus Calmette-Guérin vaccine, BCG）能够防止T细胞破坏胰岛素分泌细胞的功能，并能促使胰腺再次恢复胰岛素分泌功能。由于BCG能够增加肿瘤坏死因子（tumour-necrosis factor, TNF）的水平，而TNF这种免疫蛋白能够抑制机体对胰腺的攻击，因此BCG也是一种引人注目的候选1型糖尿病疫苗。在加利福尼亚州圣地亚哥召开的2011年美国糖尿病协会年度会议（American Diabetes Association meeting）上，波士顿麻省总医院（Massachusetts General Hospital）的自身免疫学专家Denise Faustman的报告中指出，低剂量的BCG疫苗能够在短期内增加患病二十年以上的T1D患者体内的胰岛素水平。Faustman在最近的一项研究中指出，实际上胰腺的功能在几十年内会缓慢地衰退，而不是几周之内或几月之内就衰退了。Faustman表示，这是他们首次获知该如何消除患有长期疾病的患者体内的坏T细胞，以及消除胰腺开始分泌胰岛素的患者体内的坏T细胞。Faustman等人在第II期临床试验中开始预先筛查研究对象，以期评估他们能在多大程度上诱使胰腺重新分泌胰岛素。

如果Faustman的疫苗（即BCG）确实能够使患者恢复胰岛素分泌功能，那么从理论上而言，这种疫苗可以作为预防性T1D疫苗的基础。她认为，在糖尿病的所有病程阶段中，我们都需要去减慢或预防胰腺的胰岛素分泌功能退化，或者最好能够使胰岛素分泌功能恢复到较高的水平，而这正是她们目前开始着手的任务。

手术治疗方法——缩小胃体积



减肥手术是否是糖尿病预防领域的下一个阶段？在《新英格兰医学杂志》（*New England Journal of Medicine*）上最新发表的两项研究表明，减肥手术将是2型糖尿病（T2D）肥胖患者的福音。

罗马天主教大学（Catholic University）的一个研究团队将两种减肥手术和传统的糖尿病疗法进行了比较。手术两年以后，95%的胃转流手术（biliopancreatic diversion）患者和75%的Roux-en-Y胃旁路术

（Roux-en-Y gastric bypass）患者的病情均得到了缓解，血糖水平恢复到正常。这两种手术都使胃部体积缩小到鸡蛋大小，限制了食物的吸收能力，同时也能避免切到小肠部分。此外，胃转流手术还切除了部分胃。而至于那些仅仅接受药物治疗（包括糖尿病口服药物或胰岛素）、改善饮食和加强运动的患者，他们的病情并没有得到明显改善。

第二项研究是在俄亥俄州克利夫兰医学中心（Cleveland Clinic）中进行的，研究人员将两组患者进行了比较，一组患者接受了胃旁路术（gastric bypass）或管状胃切除术（sleeve gastrectomy，可以将胃切至香蕉大小），而另一组患者仅接受了饮食、锻炼和药物方面的强化治疗。在手术一年以后，42%的胃旁路术患者与37%的管状胃切除术患者病情得到了缓解；而仅接受强化治疗、未进行手术的患者中，仅有12%的人病情得到改善。

以往的观察性研究发现，减肥手术与T2D发病率降低相关，但是至今仍没有充分的证据来支持它们之间的相关性。北卡罗来纳大学（University of North Carolina）的糖尿病研究人员John Buse指出，这是一个极其重要的结果。这项随机性研究首次证实了以往的临床观察结果。

六、疾病早期是糖尿病干预的关键切入点

通常在大多数分泌胰岛素的郎格罕氏岛（islet of Langerhans）被破坏以后，1型糖尿病（type 1 diabetes）才会被诊断出来。然而，核磁共振成像（MRI）技术能够用来预测1型糖尿病的发病，而组织内如果存在抗炎性巨噬细胞，则通常表明糖尿病预后良好。在Quentin Tarantino的电影《低俗小说》（Pulp Fiction）的开场中，两名可爱的罪犯Pumpkin与Honey Bunny去抢劫霍桑烧烤餐厅（Hawthorne Grill diner），但是却碰上了两名中坚歹徒Jules Winnfield与Vincent Vega。由于之前发生的事情促使Jules放弃暴力，这就决定了故事的结局——Pumpkin与Honey Bunny因而幸运地逃过一劫。这一系列事件通过回顾性的形式展现了出来，电影观众需要做出一些努力才能够清楚地理解电影的内涵。1型糖尿病研究也面临着类似的问题：在疾病难以被逆转的时候，即出现显性糖尿病时，才能轻易诊断出1型糖尿病；但是在能被成功干预的疾病早期，却难以准确预测哪些人会发生糖尿病，哪些人不会出现糖尿病。但是，Mathis等人却运用已证实在患者中有效的MRI技术，对非肥胖性糖尿病小鼠进行非侵入性检测，展现胰岛炎症的局部影响，以此来预测小鼠糖尿病的发病情况。

目前我们极其需要一些能够准确预测糖尿病发病的生物标记物。高保真性的生物标记物必须满足以下条件：它们应该在疾病发展的早期阶段就能够被检测出来，因为此时疾病病程可以被逆转（或者可更准确地表达为，具有‘潜在的可逆转性’）；它们的使用必须简单、准确可靠，且重复性好；它们最好能成本低廉，且应用简便，例如对于结核病而言，可以使用结核菌素皮内试验（Mantoux test）。最重要的是，一个良好的生物标记物应该能够与疾病的致病机制或预防机制联系起来，而这些重要机制反过来可以促使人们对预防性干预策略或治疗性干预策略形成新的想法。

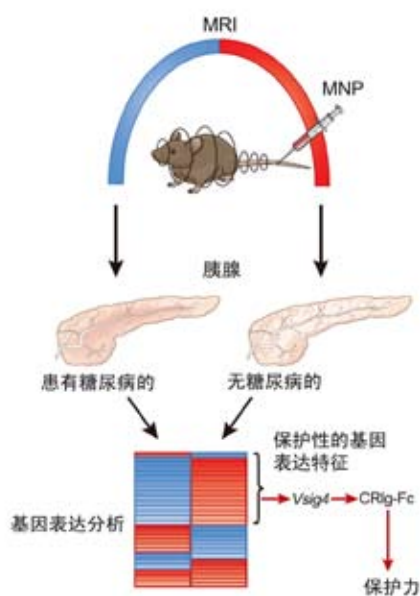
目前是否存在合适的生物标记物呢？是否需要更新更好的生物标记物呢？这两个问题的回答是肯定的。由于1型糖尿病是一种自身免疫性疾病，它会针对胰腺抗原产生各种器官特异性的适应性免疫应答反应，因此在过去，为了寻找一些预测性检测方法，研究者们将大部分精力集中于特异性抗体、T细胞和胰岛素C肽上，其中特异性抗体和T细胞可以作为糖尿病持续攻击胰腺的衡量指标，而胰岛素C肽则是β细胞残留功能的衡量指标。抗体就像疾病发生的案发场地，它们具有特异性，并且存在于容易获得和检测的血液中。然而，抗体仍然存在一些问题。目前看来，人体内如果同时存在多种胰腺抗原的抗体时，就能非常准确地预测1型糖尿病的发生。这一事实本身也表明，在能检测到这种抗体“鸡尾酒”时，胰腺可能早就已经受到了一些损伤。而事实也似乎如此，有研究表明：虽然CD20抗体通常会在1型糖尿病发病前出现，但是在1型糖尿病的小鼠模型中，当机体内出现胰岛素抗体时，CD20抗体的这种能力急剧下降。这一研究结果也表明，在1型糖尿病发展过程中，虽然有一些特殊阶段不能用抗体来进行预测，但至少有一些干预措施能够干预这些特殊阶段。

随着技术的发展，目前可以用主要组织相容性复合物分子（**major histocompatibility complex molecule**）与缩氨酸（**peptide**）形成的复合物来检测抗体特异性T细胞，因此这些T细胞也成为1型糖尿病持续进展的候选生物标记物。然而，由于在疾病早期阶段，参与应答的T细胞数量较少，且聚集在局部淋巴结和病变组织内，因此T细胞应答的这些特性使胰腺特异性T细胞难以在糖尿病发病的早期阶段进行检测。浸润胰腺中特异性T细胞的检测已经不存在任何问题了，但是检测患者体内的特异性T细胞就面临问题了。目前我们存在两个独立的问题。即如何将某些疾病特征的检测与疾病进展关联起来呢（对于疾病干预而言，这是否为时已晚？）？如果外周血中存在这些特异性T细胞，如何能说明胰腺中的情况呢？这些问题难以在人体试验中进行解答，但是有迹象表明，在表达人类主要组织相容性复合物分子**HLA-A2**的转基因小鼠体内，外周血中的胰岛抗原特异性T细胞与胰腺中的胰岛抗原特异性T细胞确实存在着相关性。

在抗胰腺抗原的“适应性自身免疫力”被激活之前，胰腺中也很可能会出现某些（非适应性）免疫应答反应。由于在健康胰腺中不会出现这一生理反应，因此它具有以下两大特征：该应答反应是由遗传因素和/或环境因素诱导的；肯定有适当的干预机制能够预防或阻断这种诱导性应答反应。但是如何来阐明这些干预机制呢？它们是否有助于研究者们发现1型糖尿病发病的新生物标记物？而这些新发现的干预机制是否能够用于糖尿病的治疗？

目前**Mathis**等人接手了这些艰难的研究任务。运用**MRI**技术对注入体内的磁性纳米微粒（**magnetic nanoparticle, MNP**）进行扫描，虽然这种方法费时费劲、花费较高，完全比不上那些类似于结核菌素皮内试验的检测方法，但是它却能够检测出动物和人类中正常胰腺与糖尿病化的胰腺之间的差异。**MRI**可以评价水分子的属性，因而能够检测到血流变化和水肿情况。**MNP**能被吞噬性巨噬细胞摄取，其蓄积水平则能表明巨噬细胞的侵袭能力。**Mathis**等人对小鼠进行了一项纵向研究，结果发现在1型糖尿病发病过程中，会最先出现**MRI**定量指标的改变，并且这种改变的严重程度存在个体差异性。研究者们选择了样本量适中的小鼠进行监测，一直监测到它们40周大，从而来确定哪些小鼠会发生糖尿病，而哪些小鼠不会。**MRI**扫描结果表明，**MRI**扫描的早期改变能够用来准确预测糖尿病的发展情况。这一研究结果有利于研究者们探寻与**MRI-MNP**二分类结果相关的生物标记物。对小鼠浸润性胰腺的基因表达情况进行分析发现，有许多基因表达改变与**MRI**结果相关。然而值得关注的是，只有那些与疾病进展呈负相关的基因表达改变才具有显著性意义。因为这些基因编码了对抗自身免疫力的保护性蛋白。

虽然通过对样本量更大的群体进行观察性研究，就有可能能够确定糖尿病致病过程中的重要标记物，但是研究者们根据目前的研究结果，形成了两种看法。首先，破坏性自身免疫机制在不同小鼠之间是不同的，这一看法并不会令人太吃惊，特别是研究者们早就知道了这种情况。因此我们可以做出以下推断：自身免疫反应实际上是一种“错误识别”过程，在这一过程中，机体把自身的胰腺误认为病原体；与病原体清除过程相同，有大量的生理学机制参与了破坏胰腺功能的过程，某些机制相互作用，而某些机制能够独立发挥作用。与此相反，抗自身免疫反应的负性调节机制可能就不那么依赖于特异性病原体了，因而个体差异性较小。**Mathis**等人的研究结果就支持以上观点。



MRI的高预测能力促进了1型糖尿病预防性治疗方法的发展。研究者们运用MRI-MNP方法对不同年龄的小鼠进行了评价，并将它们的胰腺扫描图片进行了归档保存，进而监测小鼠发生1型糖尿病的情况。结果发现，1型糖尿病发病趋势与MRI特征（水肿征象和MNP在胰腺中蓄积）存在相关性。因此，在小鼠10周大时就能够准确预测出1型糖尿病的发病趋势。如果一种小鼠注定会发生1型糖尿病，而另一种小鼠的血糖注定会保持正常，那么将这两种小鼠胰腺的基因表达情况进行比较就可以发现，只有那些“保护性”基因表达特征才具有显著的统计学意义。通过生物信息学分析发现，这些保护性基因表达特征主要是由胰腺组织内的巨噬细胞产生的。研究者选择其中一个有意义的基因——编码CRlg蛋白的*Vsigt4*进行了深入分析。CRlg与Fc的嵌合体能够抑制T细胞反应，从而防止小鼠发生1型糖尿病。本图下方为热图（heat map）：蓝色：低表达；红色：高表达。

第二个看法是：某些抗自身免疫反应的机制能够被人为地增强，并能够用于疾病的预防性治疗。这一看法明显具有更加重要的实际意义。在未发生糖尿病的小鼠体内有近百个基因表达发生上调，其中之一就是编码补体受体（complement receptor）CRlg的基因*Vsigt4*。CRlg除了参与补体调节以外，还可能通过阻断共刺激途径来负调节T细胞应答。Mathis等人发现，如果给小鼠含有CRlg嵌合体和免疫球蛋白Fc段的激动剂，会使发生1型糖尿病的小鼠数量减少。

这篇文章描述了一个完整的研究过程——首先确定一种能监测1型糖尿病易感小鼠胰腺的非侵入性方法，其次确定这些小鼠的疾病走向，然后根据首次检测的可预见性改变来寻找糖尿病进展的新标记物，最终运用所了解的这些知识，来证实新生物标记物的重要性，并利用该标记物来治疗1型糖尿病患病小鼠。显然，接下来的研究目标就是要扩大这些新发现的生物标记物研究，从而明确这些生物标记物的重要性。在该篇文章中，作者特地强调了一个候选生物标记物——磷脂酰丝氨酸受体（phosphatidylserine receptor）Timd4，它参与了凋亡细胞的清除过程。Timd4具有潜在的重要性，因为在易感小鼠体内，受发育调节的胰岛素分泌细胞（insulin-producing cell）的死亡可能参与了适应性自身免疫力的激活。在不易患病的小鼠体内，一些编码补体分子的基因也表达上调。这些补体分子参与了吞噬作用的控制，并且调节能够减轻炎症的补体级联作用。研究者们根据基因表达谱和抗体染色试验结果，得出一个重要结论，即位于胰腺内的巨噬细胞是1型糖尿病发病或预防中的重要参与者。

接下来的步骤是将这些研究结果外推到人类，但这也是一个极大的挑战。人类疾病可能存在个体异质性，其潜在机制差别也很大，但是疾病结局（胰岛素分泌功能消失）却通常是相同的。将人类1型糖尿病进行分型，这是非常重要的，如果根据糖尿病的遗传特征或其它特征，极其有可能能够确定哪些人属于“非肥胖性糖尿病人群”。由于这一人群可能会患上与小鼠1型糖尿病相关的疾病，因此可以将Mathis等人的研究结果外推到这一人群上。

七、2型糖尿病世界流行情况概述以及目前和未来的演变趋势

2型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus, T2DM）以及前驱糖尿病（prediabetes）在儿童、青少年和年轻人中的发病率在逐年增加。其原因非常复杂，是遗传学因素、表观遗传学因素和各种复杂的、决定我们行为习惯和环境作用的社会因素共同作用的结果。本文主要针对2型糖尿病的流行情况以及相关风险因素进行综述。会重点介绍遗传和表观遗传学因素与2型糖尿病流行情况之间的关系，同时还将探讨在诊断糖尿病时监测HbA_{1c}的波动情况，而不是血糖水平的价值。

1. 2型糖尿病流行的新趋势

在几十年前，2型糖尿病在发展中国家里还不太常见，比如1980年时，中国2型糖尿病的发病率还不到1%。但是在毛里求斯和西方国家里的亚裔移民或印度人和中国人人群里，2型糖尿病的发病率却会高一些，这与今天中国与印度的情况差不多。

现在，世界上糖尿病负担最重的国家已经不再是发达国家，而是发展中国家了。全世界有80%的糖尿病患者都来自欠发达国家和地区。随着经济的快速发展，城市化进程不断加快，人民的生活水平和营养程度不断提高，亚洲已经在很短的时间里成为了世界糖尿病中心。估计到2030年，全世界糖尿病人数最多的10个国家里有5个就来自亚洲，他们分别是中国、印度、巴基斯坦、印度尼西亚和孟加拉。从中国2007至2008年的调查报告中可以发现，中国已经超过了印度，成为了全世界的糖尿病中心。中国共计有9200万糖尿病患者，占其人口总数的9.7%，另外还有1.482亿人属于糖尿病前期人群，占其人口总数的15.5%，所谓糖尿病前期指的是糖耐量异常（impaired glucose tolerance, IGT）和（或）空腹血糖异常（impaired fasting glucose, IFG）。除亚洲之外，海湾地区、中东和非洲也是糖尿病高发地区。还有报道称和居住在瑞典的本地人相比，来自中东地区的移民的糖尿病发病率会高一些。

在中青年人人群中，与发达国家相比，发展中国家中的T2DM患病率要更高一些。另外在发展中国家中还存在一个现象，即T2DM的发病率并没有体现出城乡差别，这一点与我们预计的不太一样。这可能是由于发展中国家正在快速完成城镇化建设所导致的，因为随着大量的农村人口迁移到城市，他们的生活方式也随之发生了改变。印度开展的一项研究显示，印度城乡之间的糖尿病患病率在近几年里有了一个明显的上升。印度城市地区糖尿病的患病率从2000年时的13.9%上升到了2006年时的18.2%，而印度农村地区糖尿病的患病率也从2000年时的6.4%上升到了2006年时的9.2%。其他亚洲国家的情况也都差不多。比如在中国年龄为35~74岁的人群中，2001~2002年间和2006年的农村糖尿病患病率也都有明显的上升，其中男性的患病率从5.3%上升到了14.2%，女性的患病率从8.9%上升到了13.8%，同期城市地区男性的患病率从11.3%上升到了19.2%，女性的患病率从11.3%上升到了16.1%

2. 年轻人中的T2DM以及前驱糖尿病问题

T2DM一直以来都被看作是只侵犯成年人的代谢性疾病，可现在在年轻人群中，包括青少年，乃至儿童群体中也开始有越来越多的人患上这种疾病。比如在北美10~19岁的年轻人当中，2001年的T2DM患病率大约是每10万人中有42人患病。在儿童糖尿病患者人群中T2DM的患病人数也在逐年增加。二十年前这个比例只有不到4%，可是今天在某些（比如印度裔美国人、亚洲人和太平洋岛国）青少年人群中已经有超过80%的新发糖尿病都属于T2DM。

年轻人中T2DM的发病率和种族的关系比较密切，美洲当地人、澳大利亚土著和非洲裔美国人、西班牙裔人、太平洋岛国和亚洲人都属于高危人群。比如澳大利亚土著年轻人患上T2DM的几率是普通人群的6倍。在美国年轻人糖尿病筛查研究（SEARCH for Diabetes in Youth Study in the USA）工作中也发现美国少数民族年轻人（年龄介于15~19岁）的发病率会高一些，大约每10万人中有17.0~49.4人患病，而同一个年龄段的非西班牙裔美国白人的发病率只有每10万人5.6个。更进一步的研究发现遗传和环境因素对不同族群的影响作用也不相同。

除了年轻人T2DM患病率不断上升的问题之外，发生在青少年人群中的前驱糖尿病问题也正变得日益严重。根据美国国家健康与营养调查报告（US National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES）最近公布的数据，美国年龄在12至19岁之间的青少年在1999至2000年度发生空腹血糖异常的比例为7%，到了2005至2006年度，这一比例已经升高到了13.1%。另外估计在2005至2006年度，大约有16.1%的美国青少年存在空腹血糖异常和（或者）糖耐量异常等前驱糖尿病的问题。在存在肥胖、高胰岛素血症（hyperinsulinemia）或糖尿病家族病史等风险因素的儿童中，前驱糖尿病的问题更加严重。随着中国和印度等亚洲国家儿童肥胖的问题变得越来越突出，如果不及时采取有效的干预措施，这些地区今后肯定也会面临T2DM发病年龄提早的问题。

随着T2DM发病的年龄不断提前，以及年轻人对自身的代谢问题缺乏控制等问题，再加上T2DM发病年龄提前还将增加各种糖尿病并发症发生的风险，可以预见将来全球将面临的T2DM负担肯定会越来越重。

几个关键点

- 最近这三十几年来，全世界2型糖尿病和前驱糖尿病的发病率一直在不断攀升，这一问题在发展中国家显得尤为突出。
- 除了年轻人T2DM疾病的发病率增高（即T2DM的发病年龄比以往提前了）之外，儿童和青少年人群中T2DM和前驱糖尿病的患病人数也存在增加的趋势。
- 在T2DM的广泛流行背后是遗传因素、表观遗传学因素以及各种行为和环境因素共同作用的结果，其成因非常复杂。
- 利用综合手段，对遗传学因素、表观遗传学因素等多种因素进行综合考虑，是从源头开始对T2DM进行预防的有效手段。

3. T2DM患病风险因素新观点

T2DM相关的风险因素

可控的风险因素

- 超重或肥胖
- 缺乏体育锻炼
- 久坐
- 饮食因素
- 吸烟
- 糖耐量异常或空腹血糖异常
- 血脂异常，如甘油三酯偏高、HDL偏低等
- 高血压
- 情绪激动易怒
- 先天（宫内）因素

不可控的风险因素

- 年龄
- 性别
- 种族
- 家族史
- 妊娠期糖尿病
- 多囊肝多囊卵巢综合征

3.1 超重和肥胖

全球T2DM发病率增高的状况与成年人和青年人的超重或肥胖关系密切。据估计，如果按照目前的趋势，到2030年时全世界成年人当中超重（即体重指数BMI达到25~30kg/m²）或肥胖（即体重指数BMI超过30kg/m²）的人口比例将从2005年时的33%上升到57.8%。超重或肥胖是T2DM最为关键的一个危险因素，在较年轻一点的成年人中它们的危害更大。据波茨坦欧洲肿瘤及营养调查报告（European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study）显示，越早（25~40岁期间）开始肥胖或超重，患上T2DM的风险就越高，而且发病的年龄也会越早。

后来又有人提出代谢性“肥胖”（metabolically obese）的概念，以便解释为什么有一部分人体重正常，但他们患上T2DM疾病的风险同样很高。因为研究发现，这部分体重正常的人体内存在胰岛素抵抗（insulin resistance）或代谢综合征（metabolic syndrome）等问题，而另外一部分超重人群反而可能没有这些问题。

这种代谢性“肥胖”理论也能够解释为什么亚洲地区肥胖率和T2DM的发病率不匹配的问题。在

绝大部分亚洲人群中肥胖或超重人口占的比例都要远远低于白人人群，也就是说亚洲人的BMI要远远低于欧洲人，可是这些“瘦弱的”亚洲人却反而成为了T2DM的青睐者。在同等BMI或腰围的情况下，亚洲人比白种人更容易拥有更高的脂肪比例（fat percentage）或者出现内脏肥胖（visceral adiposity）的问题。根据在亚太地区针对超过26.3万人开展的21次研究工作的亚洲肥胖协会（Obesity in Asia Collaboration）的数据，可以发现在评价T2DM患病风险的问题上，腰围等衡量中心性肥胖（central adiposity）指标的数据要比BMI等数据的意义更大。

内脏肥胖是发生胰岛素抵抗或者患上T2DM和其它的心血管疾病的另外一个非常重要的独立风险因素。有一些研究人员认为非酒精性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD，即肝脏内有大量脂肪沉积）是一个非常好的判断指标，在预测罹患T2DM的风险能力上要比内脏肥胖这个指标更好。与腹部脂肪含量相比，NAFLD与外周血胰岛素抵抗之间的关系更为密切。通过对21项群组研究（cohort study）开展的荟萃分析（meta analysis）表明，B超确诊的NAFLD以及丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase）和 γ 谷氨酰基转移酶（ γ glutamyltransferase）之类的生化指标升高等检测结果都是判断我们是否会患上T2DM的非常好的独立的风险预测因子。有研究人员还建议将脂肪肝和胰岛脂肪沉积这两种病变分别用作预示肝胰岛素抵抗（hepatic insulin resistance）和胰岛 β 细胞功能紊乱（ β cell dysfunction）的风险因子。

3.2 T2DM发病的发育原因

宫内发育阶段是一生中非常关键也最为敏感的一个阶段，任何有害的宫内环境都有可能给我们的身体带来决定性的伤害，比如通过影响基因的表现遗传学表达谱从而改变胚胎的发育进程等。我们都知道表观遗传学修饰作用也是影响基因表达的一种遗传调控机制，虽然这种机制不会对基因的DNA序列造成任何改变，可是却可以通过影响DNA甲基化或组蛋白修饰等方面的作用影响基因的表达水平。

在临床上发现，通常低体重儿童长大之后患上T2DM的风险都会高一些。在一次对28个来自不同种族的人群进行的荟萃分析研究的工作中发现，新生儿出生体重每增加1公斤，他们日后患上T2DM的风险就会降低20%。新生儿体重偏低可能是因为胎儿在母体内缺乏营养所致，这种“节约表型学说”（thrifty phenotype，该理论认为胎儿由于在宫内缺乏营养，所以会给胎儿的血糖代谢功能带来永久性的改变）他们在适应了食物短缺的生活环境之后，日后很有可能发胖，从而容易患上T2DM和其它的代谢性疾病。对荷兰饥荒时出生人口的研究（Dutch Hunger Famine birth cohort study）已经证实了胚胎营养不良与T2DM患病风险升高之间的关系。该研究发现，在母亲怀孕期间刚好经历了饥荒的那批胎儿成年之后的糖耐量水平要明显低于其他未经历过饥荒的人。其他的研究也得到了类似的结果，比如中国1959-1961年时发生的大饥荒也造成了同样的影响。

胎儿营养状况不良也与胰岛素抵抗以及胰腺 β 细胞的重量减退和功能下降有关，这些因素都会让我们患上T2DM。这些小时候挨过饿的孩子如果长大之后物质条件有所好转，能够吃到更多的食物，那么情况会变得更糟，他们很有可能在中青年时就开始超重甚至发胖。这种宫内和成年之后营养状况的极大反差与糖尿病之间的关系很有可能就是当今发展中国家糖尿病患者人数激增的重要原因。比如在柬埔寨，三十年前曾经发生过巨大的动荡，所以当地居民的营养条件极度恶劣，可是随着当地经济的发展，居民们的营养状况也都有了极大的改善，于是T2DM也随之而来，并且其发病率要远高于发达国家的水平。

除了前面介绍过的出生体重与T2DM患病率之间存在简单的反比关系之外，其他在印地安人（Pima Indians）、台湾学龄儿童以及澳大利亚人群中开展的研究还发现，出生体重和T2DM患病率之间还存在U型关系和反J型关系，即出生体重如果超过4公斤也会增加T2DM患病风险。这是因为胎儿在宫内时如果血糖过高，也会分泌更多的胰岛素加以纠正，可是这些胰岛素还会起到生长激素的作用，因此长成巨大儿。因此在怀孕期间如果出现糖耐量异常将会是一把双刃剑，因为这意味着母亲和胎儿将来都很有可能会超重，甚至患上代谢性疾病和T2DM等疾病。

患上妊娠期糖尿病（gestational diabetes mellitus）的孕妇在生产之后患上T2DM的几率要比其他她血糖正常的孕妇高出7倍多。宫内高血糖环境也是胎儿在成年之后患上糖尿病的一大风险因素，而且子女所患糖尿病的类型与母亲所患的糖尿病类型没有必然的联系。这些母亲血糖偏高的胎儿在他们年轻的时候就比较容易出现肥胖或腹部肥胖的情况，他们患上T2DM的年龄也比普通人更早。另外我们在印第安人群中还发现，怀孕期间的血糖水平与后代的T2DM患病风险有着非常密切的关系，哪怕母亲在怀孕期间糖耐量正常。

如前所述，如果母亲在怀孕期间血糖偏高，那么她们的（女性）后代患上T2DM的年龄就会提前，这些女孩将来在怀孕时患上T2DM或者出现妊娠期糖尿病的几率也就更高，这就形成了可怕的糖尿病循环。这就更加突出了孕妇孕期管理的重要性，因此我们更加有必要对孕妇进行有效的管理，改善孕妇的糖耐量情况。

3.3 遗传易感性

T2DM是一个非常复杂的、有多重因素参与、各因素彼此之间存在广泛相互作用的一种代谢疾病，其中就包括上述补充资料“T2DM相关的风险因素”中介绍的各种遗传因素以及环境和行为因素等。在将各种环境因素全都统一之后我们发现，各个不同种族的人群患上T2DM的风险是不一样的，这就说明遗传因素也在T2DM的发病过程中起到了非常重要的作用。比如TCF7L2基因突变就是一个非常明显的T2DM易患风险因素，它与rs7903146突变体的混合优势比（pooled odds ratio）达到了1.46。这些基因在不同种族人群染色体上出现的位置及出现的频率对致病性都起到了非常关键性的作用。

尽管已经发现多个遗传位点都与T2DM相关，但是科研人员还没有拿出一份比较好的遗传风险因素评估表，可以定量地判断每个人患上T2DM的遗传风险究竟有多高。而且根据临床风险因素或家族T2DM病史（代表遗传风险因素）构建的风险模型相比，在每一个人体内多发现一个风险基因也只会让我们患上T2DM的遗传风险增加很少一点点。不过这些遗传标志物在儿童和青年人中的价值会更大一些，因为其它比较常用的评价指标，比如家族史或高血压等针对某个人群的意义反而不大。在美国波士顿弗雷明汉（Framingham）曾经对一群新生儿开展了一次长达34年的跟踪研究，根据对这群年龄不到50岁的人的研究，科学家们将一些与T2DM患病风险相关的比较常见的遗传突变进行了重新

分类。除了确定遗传风险因素之外，进行遗传检测的成本问题也是一个非常重要、不得不考虑的因素，这一问题在医疗预算比较紧张的国家和地区显得尤其突出。

糖尿病遗传检测不仅可以用于确定糖尿病患病风险，而且还有助于让高危人群有所警惕，改变他们不健康的生活方式，在患病前就及早采取预防措施，防止疾病发生。有一些证据显示遗传因素与环境因素的联合作用与T2DM发病相关。在卫生专业人员的跟踪调查研究（**Health Professionals Followup Study**）中发现，西方的饮食习惯消耗了太多的红肉和已加工的食品，这种生活习惯会让遗传风险较高的人更容易患上糖尿病，可是对于没什么遗传风险的人来说似乎作用不大。芬兰糖尿病预防研究（**Finnish Diabetes Prevention Study**）的数据也表明，根据每个人的遗传特点，对他们的生活方式进行相应的干预，可以达到最好的预防效果。

在美国糖尿病预防项目（**US Diabetes Prevention Program**）和芬兰糖尿病预防工作（**Finnish Diabetes Prevention Study**）中，对生活方式进行合理的干预是非常重要的一项工作，它能够极大地降低携带糖尿病遗传风险因子的人群罹患糖尿病的几率。不过直接的证据也显示，即便知道自己属于易患糖尿病的高危人群，人们也不太愿意主动地采取措施，改变不良的生活习惯。可是在对**152**名没有患上T2DM的人群进行的调查工作中发现，超过**70%**的人都表示如果他们属于高危人群，他们会愿意采用更为健康的方式生活。另外一方面，我们也担心那些遗传风险评估报告得分比较低的人可能会因此而有恃无恐，更加放纵自己。根据对**22**名属于T2DM高风险人群的超重者的采访发现，受试人群的受教育水平和日常健康习惯会决定他们面对糖尿病遗传检测报告的态度。

3.4 其它生活方式和环境因素的影响作用

如上所述，除了超重和肥胖之外，遗传和表观遗传学因素也都是非常重要的糖尿病风险因素，最近又发现还有其它几个因素也都与T2DM的发病有关，比如各种睡眠障碍（**sleeping disorder**）、抑郁（**depression**）以及服用抗抑郁药物（**antidepressant medication**）等。还有一些研究表明双酚A（**bisphenol A**）等破坏人体内分泌功能的环境有毒物质以及空气污染等不良环境因素都与T2DM的发病有关。

4. HbA_{1c}（糖化血红蛋白）在糖尿病诊断中的应用价值得以凸显

血糖浓度检测一直都是判断我们每个人是否患上了糖尿病的一大诊断标准。所以我们在判断糖尿病流行趋势和发病率时也沿用了这个标准。最近几年，用于衡量我们人体在过去**8~12**周里平均血糖水平的指标HbA_{1c}开始流行起来。美国糖尿病协会（**ADA**）和世界卫生组织（**WHO**）甚至推荐使用HbA_{1c}来代替血糖指标。在没有患上T2DM的人群中，HbA_{1c}水平升高不仅预示着未来患上T2DM的风险较高，同时还预示着患上心血管疾病以及发生猝死的几率较高。

目前ADA和WHO将HbA_{1c}水平等同或超过6.5%定为糖尿病诊断标准，这就是基于HbA_{1c}水平与糖尿病视网膜病变之间的关系而决定的。这一诊断标准得到了来自于DETECT-2研究工作的数据的支持。这个项目从全世界5个国家里招募了约4.5万名志愿者参加实验研究，结果发现和糖尿病视网膜病变相关的HbA_{1c}水平的阈值范围非常窄，在这个范围内患上糖尿病视网膜病变的几率会大幅上升。

其实HbA_{1c}水平检测是一个非常传统的检测项目，但是该指标可以在不用空腹的情况下随时进行检测，而且与空腹血糖或者餐后两小时血糖检测方法相比，预测病情的能力更强、干扰更少，所以更具优势。但是，利用HbA_{1c}水平和血糖检测结果来诊断糖尿病时还存在一些“冲突”（表1），这一点也值得我们重视。研究人员在美国和印度开展的研究表明，在糖耐量水平不同的人群之间，他们的HbA_{1c}水平会有一些重叠。另外在16个研究中报道过HbA_{1c}水平等同或超过6.5%，或者口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test, OGTT）时实验结果阳性但是没能诊断为糖尿病，其中有13个研究都发现HbA_{1c}水平检测的漏诊率要高于OGTT实验。不过与OGTT实验相比，HbA_{1c}水平检测的确诊特异性要明显高出很多，其特异性超过了90%。不过通过OGTT实验确诊的糖尿病患者中，HbA_{1c}水平超标的比例很有可能与受检者的种族有关，比如在澳大利亚人中只有17%的人超标，可是在印度人当中却高达78%。

很多学者都认为在进行糖尿病筛查时应该改变一下HbA_{1c}的诊断标准，他们还建议应该根据不同的种族制定出不同的诊断标准。可是这些所谓的标准实际上都是参照血糖诊断指标的敏感性和特异性制定的，并不是根据HbA_{1c}自身的标准和其它糖尿病并发症等参考因素制定的。国际专业委员会（International Expert Committee）在2009年曾经就HbA_{1c}在糖尿病诊断工作中的价值有过这样的评价，他们认为不应该将HbA_{1c}检测技术仅仅用于了解糖尿病的流行情况，而应该用于了解我们每一个人患糖尿病并发症的风险，以便及早做出准备，发现问题并及时处理。在血糖正常的情况下，HbA_{1c}水平升高与心血管疾病的关系反倒不如高龄、腹部肥胖或者血脂异常等其它因素更加密切。更有意思的是，在英国—丹麦—荷兰2型糖尿病初筛强化治疗研究（Anglo-DanishDutch Study of Intensive Treatment of People with Screen Detected Type 2 Diabetes in Primary Care, ADDITION）丹麦地区的工作中发现，如果以HbA_{1c}≥6.0%为阳性，再辅以其它心血管风险因素，就能够得到和以血糖水平为评价指标同时辅以心血管风险因素同样的结果，对这两组人群进行干预的治疗效果分别可以达到96.7%和97.6%。

表1 HbA_{1c}检测与OGTT实验在发现未确诊糖尿病病患时的准确度比较

研究项目	研究开展的时间（年）	受检者的平均年龄（岁）	通过OGTT实验确诊的比例（%）	通过HbA _{1c} 检测确诊的比例（%）	在OGTT阳性人群中HbA _{1c} 检测的敏感性（%）	在OGTT阳性人群中HbA _{1c} 检测的特异性（%）
中国青岛	2006	35-74	11.9	10.8	28.0（男性） 21.9（女性）	90.5（男性） 91.2（女性）
中国上海	2007-2008	≥20	6.2	3.1	50.5	98.1
丹麦Inter99研究	1999-2001	46.2±7.9	4.2	6.7	42.6	未知
英国Whitehall II研究	2002-2004	60.5±5.9	3.7	1.0	25.0	未知
澳大利亚糖尿病、肥胖与生活方式研究项目	1999-2000	≥25	4.0	0.7	17.0	未知
格林兰岛菊糖健康改善研究	2005-2009	44.1±14.6	7.0	3.9	29.6	未知
肯尼亚	2005-2006	37.6±10.6	3.4	1.4	20.0	未知
印度Chennai城乡流行病调查	2001-2004	38.8 ± 12.6	10.2	12.9	78.0	未知
美国全国健康和营养检查调查	2003-2006	≥20	5.1	1.6	25.5	95.6
荷兰New Hoorn研究	2006-2007	40-65	4.0	1.0	24.0	99.0
美国少数民族研究	1995-1999, 1997-2000	54.2	15.5	8.9	40.0	96.8
美国糖耐量异常情况筛查工作	2005-2008	≥18岁	4.6	2.2	33.3	99.3
美国针对非西班牙裔白人 or 黑人开展的III期全国健康和营养检查调查	1988-1994	>40	7.6	2.8	37.9	98.5
美国针对非西班牙裔白人 or 黑人开展的全国健康和营养检查调查	2005-2006	≥18	5.2	1.8	29.2	99.6
西班牙的Telde研究	未知	≥30	6.4	2.9	38.7	99.6
英国Leicester动脉粥样硬化及糖尿病风险研究	2002-2004, 2004-2008	40-75	3.3	5.8	69.7	未知

除了利用HbA_{1c}进行糖尿病诊断之外，ADA还建议HbA_{1c}检查结果在5.7~6.4%之间的人应该被归为糖尿病患病高危人群，需要进行生活方式干预和药物治疗。不过如果按照这套标准，筛选出的高危人口数量会比按照血糖标准筛选出的少很多。WHO还没有公布一套对应于中等血糖水平的HbA_{1c}标准。应该选择什么样的阈值标准来判断什么时候应该开始进行各种干预，这不仅应该考虑检测的敏感度和特异性问题，同时还应该考虑检测的费用和操作简便性。

在考虑HbA_{1c}检测标准化问题的同时也应该考虑检测的成本和操作简便性问题，这样才有利于将来大范围推广这项技术。将来如果将HbA_{1c}检测用作常规的糖尿病确诊试验，必将会让糖尿病的流行数据发生非常大的改变，这是因为根据血糖水平得出的结论和根据HbA_{1c}检测结果得出的结论之间会有一定的差距。这种差距还将会给糖尿病患病人群的长期评价工作带来一定的影响，因为以前使用的是血糖指标，可今后可能就会改作HbA_{1c}指标了。所以也有人提出在一段时间之内共同使用这两种标准的建议，这比较有利于历史数据和不同国家数据之间的比较。

5. T2DM预防工作

血糖水平较正常水平略微增高，但是还没有达到确诊为T2DM疾病的标准，这就是所谓的前驱糖尿病，这部分人将来发展为T2DM的风险比较高。据估计全球IGT人群的数量将从2010年时的3.44亿增加到2030年时的4.72亿人，也就是说将来会有非常多的人会患上T2DM。

流行病学研究表明，接近90%的散发T2DM病例全都与五大生活方式有关，即饮食、体育锻炼、吸烟、超重或肥胖以及饮酒。越来越多的数据表明，采用更健康的方式生活有利于预防糖尿病发生。几大主要预防实验都明确表明生活方式干预，尤其是针对体重和身体锻炼方面的干预可以有效预防，至少是推迟T2DM的发病和发展，其有效率可以达到50%，与药物的疗效相当。在IGT人群中进行生活方式的干预也能起到非常好的预防效果。

目前已经出现了好几种预测T2DM患病风险的风险评价体系，其中包括自我评价、生物学评价、遗传学评价等项目，甚至还有种族评价指标，这些评价体系可以为我们提供更富操作性的、更有价值的风险评估报告，这可不是进行单纯的血糖测试能够实现的。在近几年开展的某些糖尿病初级筛查和防控工作中已经包含了一些糖尿病自我评价体系和生活方式干预措施，比如芬兰国家糖尿病防控工作（Finnish National Diabetes Prevention Program）和欧洲糖尿病生活方式、身体锻炼和营养状况多方位干预项目（Diabetes in Europe—Prevention using Lifestyle, Physical Activity and Nutritional Intervention, DEPLAN）就是比较典型的例子。这两项为期1年的跟踪研究都明确地显示出以社区为单位的生活方式干预措施可以对糖尿病高危人群起到非常好的预防作用。

6. 总结

在过去的这三十年来，我们经历了一场惊人的T2DM流行浪潮，全世界几乎没有哪个国家和地区能够幸免，糖尿病以及相关的并发症给我们带来了非常沉重的社会负担和医疗压力。近年来糖尿病广泛流行的原因非常复杂，其中包含了遗传因素、表观遗传学因素、社会因素、行为因素和环境因素等多方面的作用。

不过在这几十年里我们在T2DM筛查和高危人群防控方面也取得了不错的成绩。还有一些证据显示，在发达国家的青少年和成年人中，肥胖趋势已经开始稳定，甚至出现了下降的趋势，这预示着发达国家里T2DM的发病率在将来很有可能会降低。不过除了肥胖之外，其它几大关键的T2DM致病因素还没有消除。这其中就包括胎儿及婴幼儿时期的营养供应水平，以及伴随着社会经济的飞速发展出现的一些问题，比如抑郁、睡眠障碍、环境污染等。

解决糖尿病发病率不断升高的问题将会是一场漫长而又艰难的战役，需要把全社会各个方面的力量全都动员起来，需要科学家、医护人员、公共卫生人员、公共政策制定者以及最关键的一个因素——每一位普通大众的积极参与。当然我们还需要继续开展科学研究，了解胎儿因素和遗传因素等其它关键风险因子在糖尿病发病过程中所起的作用，做到有的放矢，这样才能更有针对性地制定出更有效的预防措施。

原文检索：

Tony Scully. (2012) DIABETES IN NUMBERS. *Nature*, 485:S2-S3.

Sarah DeWeerd. (2012) Cell savers. *Nature*, 485:s4-s5.

Carla Greenbaum. (2012) Rethink the immune connection. *Nature*, 485:S9.

Elie Dolgin. (2012) Managed by machine. *Nature*, 485:S6-S8.

Erika Jonietz. (2012) Cause and effect. *Nature*, 485:10-11.

Lauren Gravit. (2012) The critters within your gut microflora might be aiding and abetting diabetes, *Nature* 485:12-13.

Marc Y. Donath and Charles A. Dinarello. (2012) The development of certain drugs keeps hitting a snag-phase III trials rarely confirm encouraging results. *Nature*, 485:s17.

Scott P. Edwards. (2012) Nipped in the bud. *Nature*, 485(7398):S18-9.

Alexander V Chervonsky. (2012) Solving the plot: early events are the key to diabetes intervention. *Nat Immunol*, 13(4):311-2.

Lei Chen, Dianna J. Magliano and Paul Z. Zimmet. (2012) The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature Reviews | Endocrinology*, 8:228-236.



YORK、筱玥、小会、棋霏 /编译

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

1. 具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
2. 具备良好的生命科学前沿触觉；
3. 具备较高的外文文献翻译、编译水平；
4. 具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
5. 具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

联系人：蔡小姐

热点

Hot Topics



Jay Bradner及其雄心勃勃的抗癌新计划

Jay Bradner相信可以利用表观遗传学技术（epigenetics）攻克癌症，而且他正在不遗余力地推广这一观点。

Jay Bradner可谓网络达人，你可以在推特上follow他，可以看看他在TED上做的节目，可以登录他们实验室的网页了解他们开发的抗癌原型药物的三维结构，你还可以给他发电子邮件索取一些抗癌化合物的材料等。

Bradner是美国波士顿Dana-Farber癌症研究所（Dana-Farber Cancer Institute in Boston）的临床医生，同时也是一名生化学家，他最近提出了一个新观点——攻克癌症其实很简单，只需要耍点小花招欺骗一下癌细胞就可以了。在TED的演讲中，他向台下的观众问道：“癌细胞是如此的厉害，要摧毁我们身体里的一切，可它们又是如何知道自己恐怖分子的身份，知道自己是癌细胞，要干这么恐怖的事情呢？”Bradner认为答案就藏在控制基因表达的表观遗传学机制当中。

基因组DNA是规划每一个细胞的基础和蓝图，一直以来我们都认为DNA突变是导致癌症发病的原因。但是后来的研究发现染色质修饰，即所谓的表观遗传学机制也对细胞起到了决定性的作用。细胞通过表观遗传学机制和各种化学标志物的修饰作用可以控制基因的表达，决定细胞最终的命运，比如是变成血细胞还是肌肉细胞等。

近十年来的科学研究发现，表观遗传学异常也与肿瘤有着非常密切的关系，比如生长促进基因大量表达或者细胞分裂检查基因异常沉默等情况都可以导致癌症的发生。**Bradner**就是想针对这些情况开发出一种抗癌药，纠正这些异常，让癌症细胞忘记它们自己是癌症细胞，从而终止这场疯狂的生长竞赛。

Bradner认为这种表观遗传学治疗方法至少对于一种致癌机制是有效的，那就是**DNA**结合蛋白**Myc**。**Myc**蛋白与70%的肿瘤都有关系，但是当前主流的观点却认为我们拿这个靶点没有办法，因为任何人工合成的小分子药物都无法进入**Myc**蛋白的活性位点，因此起不到治疗的作用。据美国宾夕凡尼亚州葛兰素史克制药公司（**GlaxoSmithKline in Collegeville, Pennsylvania**）肿瘤表观遗传学研究部门的主任**Dash Dhanak**介绍，**Myc**蛋白就属于那种大家做梦都想搞定的药物作用靶点。

所以像**Bradner**这样毫无任何限制的向任何人免费提供他们开发的药物，向同行乃至外行毫无保留地介绍他的想法的行为在竞争非常激烈的药物开发行业里是不可想象的，从这一点上来说**Bradner**可谓是个不折不扣的异类。**Bradner**实验室开发了一种化合物，这种化合物可以通过改变表观遗传学修饰作用达到影响**Myc**蛋白功能的目的。到目前为止，**Bradner**已经给全世界好几百家合作单位免费提供了这种药物。他也明白自己这种做法的确比较少见，但是他认为这么干是对的。

可是**Bradner**的这种高调行为也会给他带来不少反对的声音，不过据那些和他合作过的人介绍，**Bradner**这么高调绝不是哗众取宠，他真的是有料的。比如美国马萨诸塞州坎布里奇博大研究所（**Broad Institute in Cambridge, Massachusetts**）生物化学部门的主任，同时也是**Bradner**从事博士后研究工作时的合作导师**Stuart Schreiber**就曾指出，**Bradner**非常善于取得重大的科学发现，而且更难能可贵的是他还能将这些科研成果和临床应用密切地联系在一起。

早在1992年，**Bradner**还是美国哈佛大学（哈佛大学也位于美国马萨诸塞州的坎布里奇）的一名本科生，当时他就参加了**Schreiber**讲授的小分子药物开发课程。大学毕业之后，**Bradner**就决定要投身抗癌药物开发事业。于是他来到美国伊利诺州芝加哥大学的**Pritzker**医学院（**Pritzker School of Medicine at the University of Chicago**）继续深造，学习医学。

死亡标记

1999年，**Bradner**又回到马萨诸塞州，在波士顿的**Brigham**和妇科医院（**Brigham and Women's Hospital in Boston**）担任住院医师，2004年进入**Schreiber**的实验室从事博士后研究工作。当时**Schreiber**的实验室正在开发一种抗癌的化疗药物，他们希望这种药物能够对染色质进行调控，以此来抑制正常的基因表达表观遗传学调控作用。这种治疗策略一般都包括三个组成部分，即“信息写入装置（**writers**）”、“信息读取装置（**readers**）”和“信息删除装置（**erasers**）”。在“信息写入装置”上可以连接各种化学修饰物，比如能够与**DNA**结合的甲基基团（**methyl group**）或能够与结合在**DNA**上的组蛋白结合的乙酰基团（**acetyl group**）等，然后，

信息读取装置就可以与这些基团结合从而影响基因的表达，最后还可以通过信息删除装置去掉这些化学修饰物，终止整个反应和作用。这些化学修饰物其实也是一种“基因”，它们也会随着细胞的分裂一代一代地遗传下去，这些基因是细胞的记忆，能够告诉细胞它们是什么，是皮肤细胞还是肌肉细胞。所以表观遗传学已经成为了当前生物研究工作中最热门的一个领域。

Schreiber的科研团队一直都在寻找组蛋白脱乙酰基酶（histone deacetylases, HDAC）这种可以将组蛋白上的乙酰基团去除掉的信息删除装置。在肿瘤细胞中有一些染色质区域上结合的乙酰基团会比正常细胞中的少一些，针对这种情况就可以使用HDAC抑制剂类药物提高它们的乙酰化程度。从2006年开始，美国食品与药品监督管理局（FDA）已经先后批准了两种HDAC抑制剂类药物用于癌症病人的治疗，它们分别是vorinostat和romidepsin，主要用于治疗一种非常罕见的、主要侵犯患者皮肤的表皮T细胞淋巴瘤（cutaneous T-cell lymphoma）。这种药物的成功在癌症研究领域引起了不小的轰动，可是由于这些HDAC抑制剂既可以抑制肿瘤细胞里的HDAC，又可以抑制正常细胞中的HDAC，所以这类药物的毒性作用都非常大，它们在治疗其它癌症的临床试验中都以失败而告终。

Bradner在2008年刚刚成立他自己的实验室不久就亲身经历了一场HDAC抑制剂的失败。Brigham和妇科医院的病理学家Chris French当时向Bradner关照过一个十岁男孩的病情，这个小男孩患上了NUT中线肿瘤（NUT midline carcinoma, NMC）。这是一种非常罕见的恶性肿瘤，患者确诊后一般活不过一年。NMC专家French打开孩子的胸腔之后发现了一个棒球大的肿瘤病灶，这样才最终得以确诊。考虑到会影响孩子的术后身体恢复，所以手术之后也不能使用化疗药物，于是Bradner和French决定换另外一种方法试试。

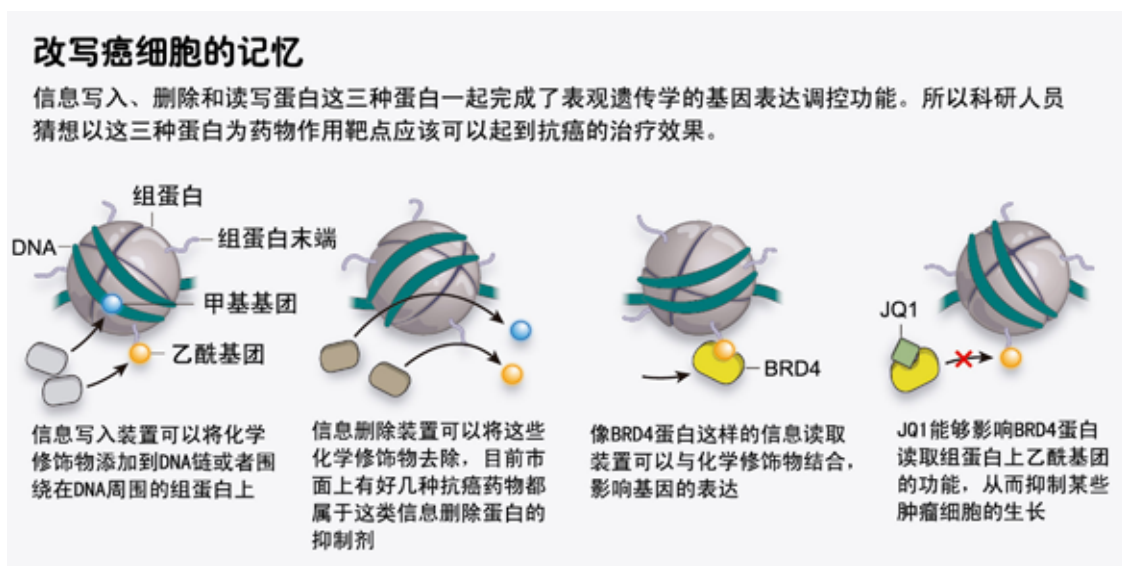
French早在2003年就已经发现NMC是因为BRD4基因（该基因编码的蛋白就属于信息读取装置）和NUT基因（当时该基因的功能还不清楚）融合而导致的。这种融合基因编码了NUT-BRD4突变蛋白，这种突变蛋白似乎也属于信息读取装置，但是它会使基因表达出现异常，细胞失去正常的形态和特征，最终癌变。当时还没有信息读取蛋白抑制剂类药物出现，但是French和Bradner都知道vorinostat能够促进组蛋白乙酰化修饰作用。所以他们猜测，如果增强NUT-BRD4基因的乙酰化修饰水平会不会干扰NUT-BRD4蛋白的信息读取作用，使它们忙于读取高度乙酰化的区域，从而“放过”导致细胞癌变的DNA区域。所以French和Bradner将他们的这种治疗策略形象地比喻为“烟雾弹”策略。

虽然这套策略看起来好像缺乏根据，很难站得住脚，但是Bradner和French还是决定尝试一下。他们首先用从孩子体内提取的肿瘤细胞进行了体外试验，结果还挺不错，这些肿瘤细胞似乎忘记了他们的“恶魔”身份，从圆形的细胞形态又重新转变成了皮肤细胞那种扁平的细胞形态。这让Bradner和French欣喜不已，他们决定继续下一步试验，开始用vorinostat给这位患儿治疗。用药5个星期之后似乎开始有了一点反应，但是药物的毒性作用实在是太大了，据French回忆，那孩子每4个小时就要吃一次药，因为呕吐反应实在太厉害了，药经常会被吐出来。因为毒性反应，他们最终不得不停止了治疗，不久之后这位患儿去世了。

Bradner详细地研究了这个病例，尤其是针对BRD4蛋白这个当时大家都还比较陌生的对象进行了研究。现在我们都知BRD4蛋白也是导致NMC肿瘤的主因之一。多个各异的研究全都发现BRD4蛋白与Myc蛋白的表达有关，但是Myc蛋白却是让各大制药企业头疼的对象。所以如果Bradner能够对BRD4蛋白做点什么就有望攻克抗癌药物开发历史上最大的一道难题。

Bradner在2009年偶然发现了一个专利，这就是日本大阪三菱田边制药公司（Mitsubishi Tanabe Pharma in Osaka, Japan）以地西洋（diazepine）为基础开发的一款BRD4蛋白抑制剂，这款药物可以抑制BRD4蛋白上负责识别组蛋白乙酰基团的bromodomain结构域。可是市面上销售的地西洋药物，比如安定（alprazolam，又名Xanax）等却和bromodomain之间没有什么相互作用，必须使用很大的剂量才能达到抑制bromodomain结构域的作用。据此Bradner曾打趣地指出，如果想用安定来抑制BRD4蛋白除非吃到昏迷才有可能。于是Bradner开始寻找和地西洋结构比较类似，但是bromodomain结构域抑制效果更好的化合物。后来Bradner实验室的工作人员Jun Qi合成了400多种地西洋类似物，于是他们开始了漫长的寻宝活动。

到2009年底，他们终于找到了一个比较不错的候选药物，他们用Qi的名字将它命名做JQ1。这款药物刚好能嵌进BRD4蛋白的沟槽结构中，阻止BRD4蛋白与乙酰化的组蛋白结合，激活基因。有了JQ1的帮助，科学家们就可以具体搞清楚BRD4蛋白可以激活哪些基因，了解每一个基因与肿瘤发病的关系。



研究前景

2010年的3月，French又给Bradner带来了一位NMC患者，这一次是一名29岁、来自美国康涅狄格州的消防队员。他之前已经接受过化疗和romidepsin的治疗，可惜全都失败了。Bradner首先向这名患者征求了意见，看他是否愿意提供一点肿瘤细胞给Bradner先研究一下，因为需要有实验依据证实他们的JQ1能够产生疗效。这名患者同意了。可惜最终他还是在2010年的7月不幸去世，但是他提供的肿瘤细胞发挥了作用——可以对JQ1的疗效进行细胞学检测。细胞学实验和小鼠动物实验都证实JQ1的确可以抑制肿瘤细胞继续分裂增殖，而且还可以将癌变的肿瘤细胞转化为非癌变细胞。

一般情况下，这种在前期研究工作中表现非常突出的药物都需要好几年的时间才可以真正进入临床应用。而且通常制药公司在发现了这种“潜力股”之后都会非常小心，他们只会让某一个科研团队秘密地继续开展研究，可是Bradner却希望能够尽快让JQ1造福广大癌症患者，所以他决定公开他的科研成果，和尽可能多的人开展合作，早日让JQ1走向临床。从2011年的1月开始，Bradner的实验室已经陆续向世界上250多家实验室提供过JQ1。与JQ1相关的研究工作已经在世界顶级杂志上发表了好十几篇学术论文。

其中有一篇文章就是Bradner和美国波士顿达那-法柏（Dana-Farber）癌症研究所的肿瘤生物学家Constantine Mitsiades合作完成的。他们发现BRD4蛋白的确与Myc有着非常密切的关系。Mitsiades发现多发性骨髓瘤细胞（multiple-myeloma cell）能够表达大量的Myc和BRD4蛋白，但是没有任何一种药物可以针对这两种蛋白中的任何一个起到抑制作用，所以他们也就没办法了解到更多更具体的信息。但是Bradner在小鼠动物模型上发现JQ1能够抑制Myc蛋白的表达，同时抑制受Myc蛋白调控的基因的表达，进而抑制多发性骨髓瘤细胞的分裂和生长。

Chris Vakoc是美国纽约冷泉港实验室（Cold Spring Harbor Laboratory in New York）的一名肿瘤生物学家，在他听说JQ1的时候他正在研究BRD4蛋白与白血病（leukaemia）的关系，于是他立刻打电话给Bradner想要一点JQ1药物。结果第二天Bradner就送给了Vakoc一大包药。在Vakoc的小鼠动物试验中，JQ1也表现得非常出色，成功抑制了白血病细胞的生长，极大延长了小鼠动物模型的寿命。还有人用JQ1对EBV病毒和HIV病毒感染所导致的癌症进行了抗癌研究。

Bradner曾表示，如果单靠他们实验室一家的力量，就算花20年时间他们取得的研究成果也不会比现在这样1年时间里取得的成果多。在美国马萨诸塞州坎布里奇的HealthCare Ventures风险投资公司的帮助下，Bradner成立了他自己的公司——Tensha Therapeutics生物技术公司，专门从事bromodomain结构域抑制方面的研究工作。他们公司现在正在对JQ1的衍生物进行筛选，希望能够得到副作用更小的类似物，这是JQ1化合物能否最终成药的关键。

可是Bradner却已经等不及了，他一直在寻找已经开发成功，并且可以安全用于治疗NMC患者的药物。比如葛兰素史克公司的科研人员在2010年就曾经发表过一篇文章，报道了一种BRD4抑制剂及其相关药物（据Dhanak介绍，葛兰素史克公司在French于2003年发表了那篇介绍NUT-BRD4融合基因的文章之后就一直在秘密从事BRD4抑制剂开发的工作）在治疗败血症方面的作用。Bradner看到这篇文章之后就与葛兰素史克公司的科研人员取得了联系，希望他们可以提供一点化合物给在达那-法柏（Dana-Farber）癌症研究所的NMC患者试用一下，结果葛兰素史克公司也同意了。

第一次实验性治疗于今年的3月正式开始，达那-法柏癌症研究所的肿瘤专家们用这种代号为GSK525762的药物对一名NMC患者进行了治疗，可惜的是，这名年仅23岁的工程学研究生在接受治疗3周之后不治身亡。French怀疑可能是因为用药剂量太低所以没能起到比较好的治疗效果，或者联合使用HDAC抑制剂以及其它一些表观遗传学类药物可能也会取得比较不错的疗效。Dhanak表示葛兰素史克公司很快也会开展联合用药方面的研究工作。

到目前为止还没有一项与NMC有关的临床试验取得过成功，因为这种疾病的进展程度实在是太快了，而且在近十年的时间里全世界确诊的NMC患者人数一共也只有90人。为了提高公众对NMC疾病的认识，也为了更容易招募到NMC患者参加临床试验，Bradner等人在2011年创办了一家NMC国际登记机构，他们的网站是<http://www.nmcregistry.org>。这一招好像的确比较管用，据Bradner介绍，他们过去一直担心找不到足够的患者参加临床试验，可是现在这些患者都可以通过网络等渠道主动联系他们了。

未来的发展

可并不是每一位科研人员都像Bradner那么乐观。“表观遗传学是一个新兴的研究领域，当你真正投身进去之后你就会发现我们现在其实都还没有入门，只是摸到了一点皮毛，发现了一两条比较有意思的机制而已。”英国剑桥大学（University of Cambridge, UK）专门从事表观遗传学信号通路研究的肿瘤生物学家Gerard Evan这样说道。表观遗传学机制可以对细胞的众多功能发挥影响，而对于表观遗传学与细胞记忆之间关系的研究我们现在才刚刚起步。

不过不论Bradner研究工作会取得什么样的结果，大家对他这种公开透明的科学态度都表示欢迎。Dhanak就说道：“正是因为有了Jay Bradner这样的人，科学才能够得以发展。”

最让Bradner耿耿于怀的还是他对那位消防队员许下的承诺。他说道：“在当时对NMC毫无办法的情况下，他还是毫无怨言地给我提供了那些宝贵的肿瘤细胞样品，这是激励我一直走下去的动力。”如果bromodomain抑制剂也失败了，那么Bradner会继续寻找新的抗癌药物，并且还将一如既往地遵循开放的科研原则吗？他说道：“我现在越来越强烈地感受到癌症患者对我们的殷切期待，我才不在乎是我的药治好了他们还是别人的药治好了他们，我只在乎这些患者是否能够得到我们这些科研人员的帮助。”

原文检索：

Amy Maxmen. (2012) OPEN AMBITION. *Nature*, 488:149-151.



YORK /编译

OmicsLink™ 即用型 ORF 表达克隆

4套已构建表达克隆即订即得

助您迈出基因功能研究第一步



ORF表达克隆的优势

- ◆ 将约20,000条人源基因插入到慢病毒载体（Lv105）、哺乳动物载体（M02）、穿梭克隆等4套载体中构成的现货ORF表达克隆，即订即得；
- ◆ 45,000条人源、小鼠、斑马鱼基因；
- ◆ 100多种适用于不同表达系统的表达载体；
- ◆ 50多种不同功能的蛋白标签；
- ◆ 保证表达框序列正确性。

ORF表达克隆的应用

- ◆ 蛋白的表达纯化、细胞定位，用于对目的基因或蛋白的功能研究与分析。
- ◆ 原位杂交探针的制作，用于检测组织或器官的基因表达谱。
- ◆ 在蛋白功能研究过程中，用于shRNA和miRNA抑制基因的功能拯救实验。
- ◆ 高通量筛选，可用于功能基因组学、蛋白组学和系统生物学的前沿领域。

百态

Amazing Lives

湿了脚的壁虎能站稳吗？



壁虎是一种奇异的小生物，它能攀爬几乎所有的干燥平面。美国阿克伦大学（University of Akron）的Alyssa Stark告诉我们，壁虎似乎能快快活活地奔腾穿行于热带雨林的所有树冠之间，仿佛它们置身于都市生活一样。对此，Stark表示，目前人们已经完

成了大量关于壁虎的研究工作，这些工作都关注它们足趾上极微小的黏附结构，以期真正弄清这种系统在最基础的水平上是如何运作的。她还补充说，这种动物利用其足底上的细毛抓住物体的表面，这样就能与表面形成足够接近的相互接触，然后依靠原子间的微范德华力与物体表面形成吸引力。但有一件事让Stark及其同事Timothy Sullivan和Peter Niewiarowski十分好奇，那就是壁虎能否对它们所处的天然环境中的任何表面都能应付自如。

Stark解释说，早前的研究都是关注爬行动物如何黏附于人造的干燥表面，而作为研究者的他们知道，壁虎生活在热带环境，那儿很可能有丰富的降水，如果壁虎在那儿活动，肯定不只像从环境湿润的树上跳落那么简单。然而，它们在抓住湿润的光滑平面时，似乎确实有点儿困难。试验表明，在湿润的条件下，尽管壁虎拥有的片状微小黏附结构使得它们不会在湿玻璃上打滑，但它们在走了几步之后，就会从垂直的潮湿玻璃上滑下来。因此，研究小组决定去揭示大壁虎（**Tokay geckos**）的谜题，看它们在足部湿润的条件下，如何应付各种潮湿和干燥的物体表面。不过，他们首先必须了解自己的研究对象在足部干燥的条件下，黏附玻璃的能力可以达到多么玄妙的地步。

Stark和**Sullivan**绕着壁虎的骨盆缚了一条很细的安全线，然后轻轻地把它们空降到一个光滑的玻璃盘上。接着，他们在确保壁虎所缚的线足够紧的情况下，将安全线的一头缚到一个袖珍马达上，然后轻轻地拉动壁虎，直至其失去黏附控制为止。结果，这些壁虎都能紧紧地抓住玻璃盘，直至外力达到20牛左右（大约是其体重的20倍）之时，它们才失去控制。对此，**Stark**不禁评论说，壁虎的黏附系统超出了我们的意料。

下一步，三位研究者在玻璃盘上洒了一层水，然后重新测试壁虎的反应。这一回，它们就很难紧紧地抓住玻璃盘了：因为壁虎每行一步，其附着力都会发生改变。同时，玻璃盘中的水滴干扰了壁虎的黏附机制，但目前尚不清楚它们干扰的机制。然后，研究小组将壁虎浸在一个盛有常温水的浴盆中，浴盆里斜放着一块光滑的玻璃，壁虎就处在这块玻璃的底部。结果，它们完全无法使自己稳稳地锚在光滑的玻璃表面。对此，**Stark**解释说，这是因为它们的足趾超级疏水（即排斥水）的缘故。她能看到闪亮的气泡堆在壁虎的足部，然而这些气泡无法挤掉其足部周围的水，从而无法产生紧密的范德华力接触，也就无法像往常一样协助壁虎固定在平面的某个位置。

接着，研究小组测试了足部已被浸泡90分钟之后的壁虎在干燥物体表面的黏附力。结果他们发现，这时壁虎几乎无法使自己固定住。只要它们被几乎等同于自身体重的外力拉动时，就会失去控制。对此，**Stark**表示说，这可能就是他们在之前的试验中见到的现象，即壁虎在湿润玻璃上垂直攀爬时发生的滑落现象。因此，壁虎用湿润的足部在潮湿的物体表面爬行时，总是面临着滑坡的危险。此外，**Stark**还补充说，若壁虎在水中浸泡过，那么当它们碰到湿润平面以及浸在水中的平面时，只要袖珍马达装置一拉动，它们就会即刻滑倒。

所以，壁虎虽然能在各种湿润的物体表面行走，但前提是它们的足部相对干燥。反之，一旦其足部变湿，它们就很难固定住自己了。接下来，研究小组期望能弄清另一件事，那就是壁虎在被打湿之后，需要多长时间才能恢复其足部强大的黏附能力，这对它们的生存而言至关重要。

原文检索：

Stark, A. Y., Sullivan, T. W. and Niewiarowski, P. H. (2012). The effect of surface water and wetting on gecko adhesion. *J. Exp. Biol.* 215, 3080-3086.

 文佳 / 编译

miRNA/基因筛查阵列 及定制服务



帮您找准靶点， 正中红心

阵列采用基于SYBR Green的qPCR检测方法，与杂交探针阵列相比，具有假阳性低、灵敏度高、操作简便等特点。主要应用于基因表达量差异筛查、miRNA筛查及iPS、癌症和信号通路等中的相关生物靶点的筛查和研究。

名称	描述
全基因组miRNA筛查阵列	涵盖miRBase V18.0中1700个人源、834个小鼠miRNA。所有引物均经过实验验证，有96孔和384孔板两种提供形式，可对人、小鼠全基因组miRNA表达量差异进行分析。
基因筛查阵列	采用qPCR检测方法，避免假阳性 覆盖多种癌症、信号通路等生物功能研究领域
miRNA筛查阵列	采用qPCR检测方法，避免假阳性 覆盖多种癌症、信号通路等生物功能研究领域
iPS筛查阵列	包含有保守区域DLK1-Dio3内65个iPS相关miRNA，可用于检测干细胞的分化程度或诱导性iPS细胞的全能性水平，同时也可筛选特异miRNA用于细胞多能性功能研究。
阵列定制服务	可根据客户需要定制个性化的筛查阵列。

金丝雀的甜美歌声无法

迷惑异性



Eric Vallet

我们知道，男性为了博得红颜欢心，总有各种甜蜜的诱惑办法，这在自然界也不例外。比如，在雄性鸟儿猎艳的秘密武器库中，就有许多可以吸引健康雌性伴侣的外部特征装备，其中包括用以卖弄风情的羽毛，繁复多样的舞蹈以及华丽的声乐表演，这会不会让略窥一二的雌性感到有点儿心慌意乱呢？不过，来自美国印第安纳大学（Indiana University）的Roderick

Suthers以及两位来自法国西巴黎南戴尔拉德芳斯大学（Université Paris Ouest Nanterre La Defense）的Eric Vallet和Michel Kreutzer却告诉我们，雄鸟的声音表演到底是如何与其天生佳偶相互交流的，目前还不是十分清楚。而据这个研究小组的人员称，驯养的雌性金丝雀特别愿意与能将某种特殊带宽的双音符音节（这被称为‘性感的’音节，以15音节/s的高复唱频率进行表演）混编入自己表演中的雄性鸟儿配对，这就有点意思了。所以，Suthers等人决定对雄金丝雀的声道技巧进行分析，以期发现这种音节啼啭的调控难度有多高，它们又是如何向异性传递自身雄性适合度的信息的。

Suthers等人解释说，金丝雀的双侧鸣管都能够独立发出声音——其中左侧鸣管能发出低频音，而右侧鸣管则产生高频音。于是，他们用手术的方法为雄性金丝雀植入了两个热敏电阻器，分别位于其左右两侧的鸣管中，用来测量到底是哪一侧的鸣管产生了那对颇具特征性的“性感”双音符音节。同时，研究小组还将一条套管插入雄性金丝雀的其中一个气囊之中，用以检测气流方向。接着，他们又给另外两只雄鸟重复了这种手术，然后开始记录它们的鸣唱，并检测每一个音符是由哪一侧的鸣管发出的。

功夫不负有心人，研究小组从这些经过处理的鸟儿的表演之中识别出了七个性感音节，并对产生这些音节的气流进行了分析。结果发现，每一个性感音节都是在它们呼气时通过调节呼吸产生的。同时，每一个音节都被微吸气所分隔。也就是说，在发出一个音节之后，金丝雀会迅速吸入空气，以替补呼出的气体。这样，就使得它们能够维持一定长度的表演，唱出美妙的歌儿了。研究小组表示，这两种呼吸机制的结合能容许很高的音符复唱频率，从而促使雄性金丝雀达到15音节/s的复唱频率，正

好达到15音节/s的复唱频率，正好达到被雌性视为“性感”音节的要求。此外，Suthers等人还发现，尽管雄性金丝雀以某个极高的频率重复这些音节，但每个音节仍然具有较宽的频率带宽，而这正是性感音节的关键特征——通过序贯改变两种音符来完成，其中每种音符分别来自不同侧位的鸣管。

研究小组解释说，由于每一侧的鸣管都由一个脑半球控制，因此雄性金丝雀具有调控两个脑半球的能力（即为双边调控），从而改变那对“性感”音节的高频音符和低频音符，使之均落在频率较宽的带宽音频谱中。这样，就能使雌性金丝雀顺利评估出求爱者的协调能力和自身品质了。研究人员还提出，雌性金丝雀通过聆听双音符“性感”音节，还能剔除双边协调能力差、只能用某一侧鸣管来发出类似效果的声音的骗子。

因此，试验表明，雌性金丝雀或许已经进化出了一种甄选“性感”音节的能力，理由就是它们能辨别出雄性同类的协调能力。研究小组表示，与仅根据一种或其中少数几种外部特征来选择异性的雌性相比，喜欢这类特征的雌性金丝雀应该更有可能选出具有优秀双边调控能力的雄性。那么，雄性金丝雀可就没那么容易用甜言蜜语迷惑异性了，这对它们而言是不是有点悲催呢？

原文检索：

Suthers, R. A., Vallet, E. and Kreutzer, M. (2012). Bilateral coordination and the motor basis of female preference for sexual signals in canary song. *J. Exp. Biol.* 215, 2950-2959.



文佳 / 编译

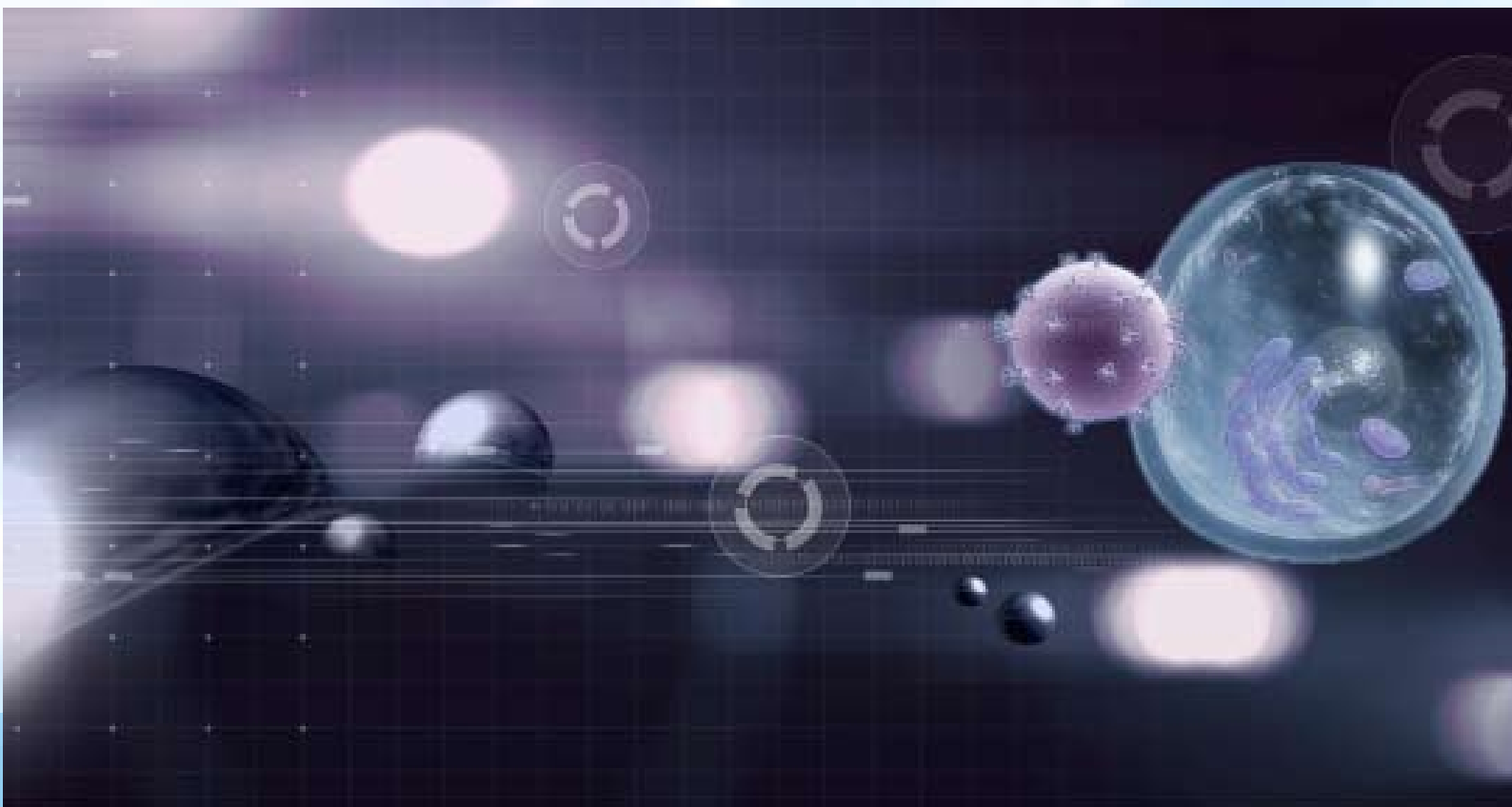
百态 · 频道

www.LifeOmic.com



慢病毒颗粒包装服务

慢病毒质粒构建 + 病毒包装 + 质检 = **最快20个工作日**



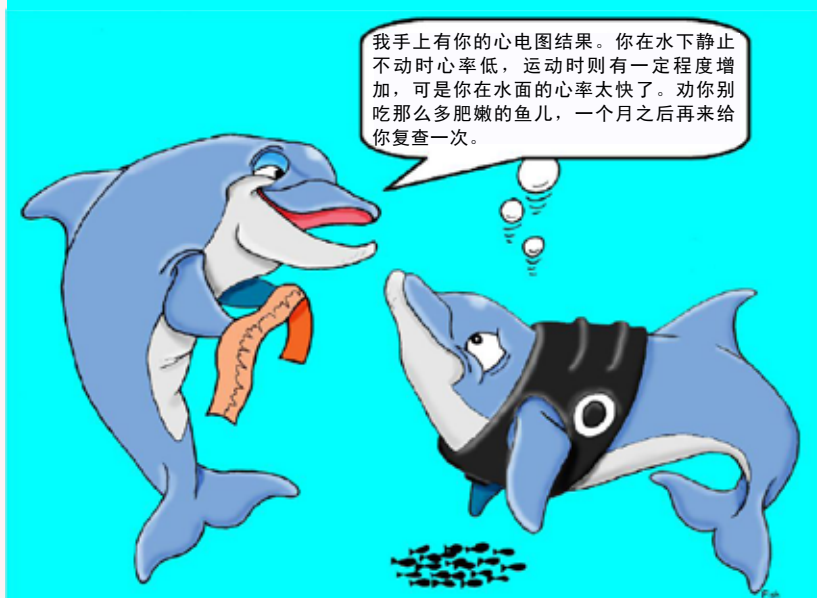
产品优势

- ◆ 25000个人源/15000个小鼠基因，1126个人源/672个小鼠/408个大鼠miRNA，多种载体和标签可供选择
- ◆ 15000个已构建慢病毒载体人源基因表达克隆、1200个慢病毒载体miRNA前体表达克隆、1200个慢病毒载体miRNA inhibitor表达克隆
- ◆ 选择已构建好的表达克隆包装病毒，最快20个工作日即可提供病毒颗粒，病毒滴度 $>10^7$ copies/ml

应用范围

- ◆ 目的基因、miRNA的过表达与抑制表达
- ◆ 可转导大部分细胞，包括原代细胞、干细胞等难转染细胞
- ◆ 稳定细胞株筛选
- ◆ 癌症、基因组疾病等的基因治疗

海豚潜水能提高运动心率



所有会潜水的鸟类和哺乳动物都具有特殊的本领，当它们潜入水中时，其体内的血液、肌肉及其它组织中储备有丰富的氧气，因此才能一次潜水长达数十分钟。尽管如此，它们体内的这种轻量级的呼吸器供氧依然有限，所以潜水动物都不得不保存自身携带的氧气，以便安全无虞地返回水面。日前，来自美国圣塔克鲁兹加利福尼亚大学（University of California）的Terrie Williams

和Shawn Noren告诉我们，这类动物在潜水的时候，其心率会显著下降，从而限制其外周血流的速度，这种反应被称为潜水反应。不过，他们指出，当哺乳动物在水下觅食的时候，悖论就出现了。因为活动会促进心率的增加，以支持增长了的新陈代谢需要，可这样就难免出现氧气供应不足的情况，它们的身体该如何调节这一矛盾呢？会不会是这些潜水动物在运动的时候，尽管身负储存氧气供应的压力，却依然能够提高自己的心率呢？

Williams与Traci Kendall以及Veronica Cuccurullo组成研究小组，跑到巴哈马（Bahamas）对受过训练的成年瓶鼻海豚（bottlenose dolphins）的代谢速度开展了研究。他们为这些海豚配备了专门定制的氯丁二烯橡胶背心，上面带有心电描记监控器。接着，研究小组拍下了这些潜水海豚在水下进行一系列活动时的情况——包括静止不动或上下摆动脑袋，直至按它自选的速度进行游泳——都丝毫不落地记录下来，同时测量了它们在完成这些活动时的心率。

在对这些心电描记的图示进行分析之后，Noren证实，处于休息状态的海豚的心率显著下降，由水面时的105次/min降至潜入水中时的40次/min。而当研究小组让海豚实施较多活动时，它们的心率增加了。比如，当它们上下摇摆脑袋时，心率增加至56次/min；游泳时则增加至71次/min。此外，当这些海豚返回水面时，上升阶段的心率也会进一步提高。

因此，潜水的海豚能自我减缓其潜水反应，以适应它们的活动水平。对此，研究小组表示，在潜水过程中，海豚能改变体内的血流，通过同时启动消耗血液和肌肉的氧气储备的方法，就能在理论上更有效地解除它们体内的氧气储藏负担。

原文检索：

Noren, S. R., Kendall, T., Cuccurullo, V. and Williams, T. M. (2012). The dive response redefined: underwater behavior influences cardiac variability in freely diving dolphins. *J. Exp. Biol.* 215, 2735-2741.

文佳 / 编译

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255