



6月22日,中南大学湘雅二医院糖尿病免疫学教育部重点实验室,科研人员进行血清标本加样。
本版图片均为湖南日报全媒体记者 李健 摄

“中国标准”,精准“降糖”

【名片】

糖尿病是全球重大公共卫生问题,我国糖尿病患者超过1.4亿人,迫切需要有效的干预策略和诊治方案。中南大学湘雅二医院代谢内分泌科周智广教授团队突破糖尿病分型诊断和治疗瓶颈,与香港大学、三诺生物传感股份有限公司共同合作完成的“糖尿病免疫诊断与治疗关键技术创新及应用”项目,获2020年度国家科技进步奖二等奖,得到全球广泛关注。



6月22日,科研人员进行蛋白提取实验。

湖南日报全媒体记者 段涵敏 通讯员 赵晓华

如何攻克糖尿病一直是医学界追求的课题。人类与糖尿病漫长的交手中,认知不断被刷新。

过去认为,大多数起病于儿童期或青少年期的是1型糖尿病,成年期发生的糖尿病属于2型糖尿病。

其实不然。世界卫生组织(WHO)历经5次更改标准,将糖尿病从临床分型向病因分型转变。这意味着,不能仅依靠临床表现为糖尿病分型,同样的高血糖背后,发病原因并不一样。

如何拨开迷雾找到“元凶”,为糖尿病人实现精准“降糖”?

中南大学湘雅二医院代谢内分泌科周智广教授团队探索了20余年,一步步接近糖尿病真相。特别是近10年来,他们实现了糖尿病分型诊断重大突破,大大提高了诊断和治疗的准确率;创新细胞疗法突破治疗瓶颈,为治愈糖尿病带来新希望;制定糖尿病防治“中国标准”,成为WHO糖尿病分型诊断标准的重要依据。



6月22日,科研人员进行胰岛自身抗体检测。

1.

诊断金标准——

逾1200万1.5型糖尿病人将得到精确诊断

“您被诊断为‘1.5型糖尿病’,而不是‘2型糖尿病’。”6月22日上午,在湘雅二医院门诊诊室,国家代谢性疾病临床医学研究中心主任周智广教授拿着刘先生的抗体检测结果“一锤定音”。

1.5型糖尿病?刘先生百思不得其解。

周智广解释说,“1.5型糖尿病”又叫“成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)”,由于起病在成人期,早期临床表现酷似2型糖尿病,极易被误诊。但其实,它的发病原因异于2型糖尿病,以免疫系统慢性破坏胰岛β细胞为主,从而导致血糖升高。

困扰刘先生2年多、血糖控制不理想的原因终于找到了。

善于“躲猫猫”的1.5型糖尿病也曾让医生们头疼不已。“在临床中,有10%左右的患者常常被误诊,导致治疗方法不正确而加重病情。”周智广说,糖尿病病因分型诊断困难,曾是医学界的难题。

如何找到“凶手”的“蛛丝马迹”?

“线索藏在血液里。”中南大学代谢内分泌研究所副所长肖扬副主任医师介绍,当人的免疫系统出问题“误杀”胰岛β细胞时,被“误杀”的胰岛β细胞会释放多种自身抗原到血液中,比如谷氨酸脱羧酶。面对这些抗原,人体会产生相应的抗体,如谷氨酸脱羧酶抗体,它存在于近七成的1.5型糖尿病患者血液里。

检测这些自身抗体,就能证实免疫系统是否“叛变”,从而实现病因精准分型。

1993年,周智广团队查阅国外文献发现,猪脑中存在高活性的谷氨酸脱羧酶,可提取用于抗体检测。

但这种酶在猪死亡后低温环境中只能保持4个小时活性,如何有效获取呢?

那一年,长沙飘雪的冬天,凌晨四五点几个年轻人就出门到处买猪脑。一拿到猪脑就赶紧装进保温桶,赶回实验室把它放进低温冰箱,等待实验时提取。

无数次的实验操作和检测后,当液体闪烁计数仪的计数呈现规律的高低区别时,周智广和团队成员内心欣喜若狂:“抗体被检测出来了!”他们在国内率先建立了抗体检测方法,实现了糖尿病分型诊断重大突破。

但很快,问题又出现了。提取猪脑抗原操作繁琐耗时,灵敏度和特异度也不理想。

“一个是解决抗原来源,一个是提升灵敏度。”糖尿病免疫学教育部重点实验室副主任黄干教授介绍,随着全球分子生物学技术发展,团队改进制备方法,获得了量大纯度高、免疫原性好的人源性抗原。同时,自主研制了旋转孵育器,增加抗原和抗体的分子碰撞频率,让他们结合“更紧密”,抓“凶”更精准。

“我们在国内率先建立拥有自主知识产权的放射配体法,使抗体检测敏感性由不足50%提高到82%,成为了当前糖尿病抗体检测的金标准。”黄干教授自豪地说,在2012年国际糖尿病免疫学会国际标准化检测评估中,该院3种常见抗体检测质量全球排名第一。

目前,作为全国检测中心,该院每年接受全国送检标本2万余人次。通过筛查,在新发2型糖尿病中1.5型患病率为8.6%。据推算,我国逾1200万1.5型糖尿病患者将得到精确诊断。

2.

治疗新突破——

细胞疗法另辟蹊径带来治愈曙光

据统计,我国糖尿病患病率已高达12.8%,近40年患病率增加近20倍。

研发安全有效的糖尿病治愈方案,是患者的迫切希望,也是我国急需解决的重大健康和社会问题。

1型糖尿病和1.5型糖尿病有一个共同点,都是自身免疫性疾病,但前者的胰岛β细胞被“误杀”速度更快,常常起病急、预后差,治疗难度大。

有没有方法“纠正”免疫紊乱,从而扭转“误杀”的局面?2012年起,团队与美国哈肯萨克大学医学中心赵勇教授团队合作,在全球率先开展“干细胞教育疗法”。

“就像老师教育学生一样,告诉免疫细胞,不要再攻击胰岛β细胞了。”糖尿病细胞治疗湖南省工程研究中心副主任俞海波副研究员解释,这种治疗方法是将患者的外周血免疫细胞“T细胞”提取,让其流经多能干细胞教育器,与干细胞接触,经过8—9小时的“教育”后,再将T细胞回输患者体内。这期间,干细胞可实现信号释放,并将信号传递给T细胞,使其“改邪归正”。

项目期内,他们成功治疗了来自美国、西班牙、澳大利亚等世界各地的44例患儿。两年随访结果显示,患者机体免疫紊乱逐渐恢复正常,免疫系统达到平衡状态,胰岛功能下降速度平均延缓29%,胰岛功能衰竭比例平均减少23%。有的患者甚至在随访的15个月期间,完全脱离胰岛素治疗。

治愈的曙光出现,大家的劲头更足了。

“大量研究发现,1型糖尿病患者体内调节性T细胞存在数量及功能的缺陷,因而补充有效的调节性T细胞是逆转攻击的新希望。”俞海波介绍,2016年,团队率先在国际上开展了脐血调节性T细胞治疗的临床研究,目前已治疗25例,随访结果显示该疗法安全有效。

这两项创新性细胞疗法,突破了1型糖尿病单一依靠胰岛素注射治疗的局限,2018年至2021年连续4年被美国青少年糖尿病联盟评为全球领先技术。

3.

防治新共识——

“中国标准”造福世界

有了诊断方法,周智广看待糖尿病的角度也变了。

中国的糖尿病“家底”如何?诊疗方案和欧美有何不同?如何让最新诊疗技术惠及更多患者……这一系列问题待解。

基于抗体检测技术的独特优势,湘雅二医院牵头组织了3项全国大型流行病学调查,系统阐明了1.5型糖尿病、经典1型糖尿病、暴发1型糖尿病的患病特征与规律,填补了我国在全球糖尿病版图中的数据空白。

团队牵头制定了首部《中国1型糖尿病防治指南》和《成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识》,并在全国培训3万余名临床医师,通过指南和共识,规范基层医生的诊疗路径,给他们提供应对和处理糖尿病的标准。

糖尿病患者血糖波动大,需要频繁监测。为实现“血糖仪进口替代”,团队与三诺生物共同研发生产血糖监测产品,血糖试纸价格降低了57.1%,并显著提高了血糖达标率。

这些有价值的临床研究和应用,成为WHO糖尿病分型诊断标准的重要依据。

2019年,WHO更新了糖尿病诊断分型,将1.5型糖尿病定义为混合型糖尿病的一种类型。作为亚洲唯一代表,周智广受邀参加了全球首个《国际成人隐匿性免疫糖尿病治疗共识》的制订,“中国标准”造福世界。

2020年,国际糖尿病免疫学大会在北京召开,这是1型糖尿病领域的顶尖学术会议25年来第一次走进中国,周智广担任了此次大会主席。

“未来我们将在3个方面继续推进,一是研究更简便的抗体检测试剂,让基层医疗机构也能实现抗体检测,惠及更多患者;二是研究出干细胞治愈糖尿病的方法;最后就是实现糖尿病的预防。打一针就能预防,那多好!”周智广说,保障人类健康离不开科学发展和技术创新。新时代,医学科技工作者肩负着更大的使命,需要有更大的担当。

6月22日,周智广教授(中)在向糖尿病患者家属讲解病情及诊疗计划。



【青年观察】

学医吗?令人“上头”的那种

郭柯宇(中南大学博士研究生)

高考结束,我又收到了来自亲朋好友的灵魂拷问:“学医好吗?”

今年是我学医的第八个年头。汶川地震那年,作为一个四川娃,12岁的我目睹了“白衣天使”的伟大,在心中萌发了学医的种子。

我想把这次作为湖南日报青年观察员的心得与大家分享。我跟着老师们一起看门诊、做实验。感受最深的,是带孩子来看病的家长。他们问得最多的问题是“我的孩子是不是要终身打胰岛素,有没有治愈的方式?”

看着他们期盼的眼神,让我意识到做一名好医生,仅局限

于临床工作是不够的,还有很多医学科学问题要去解决。

医学科研之路并不平坦,甚至充满质疑。听说周智广老老师在研究1.5型糖尿病之初,就因“这类疾病世界卫生组织还没有列入目录,研究风险大”,而收到一些国内权威专家的善意“劝退”。但他坚持:“临床上有一部分这样的病人治疗效果差,就值得研究。”

学医好吗?说实话,时间长、耗资大、强度大、作息不规律,非常累。但身边的老师们无论遇到什么困难,都没有停下努力和探索的脚步。正是他们的大爱与坚守,给患者和家庭带来帮助与希望。在门诊中,我也听说了一些患者从绝望中走出,上大学、谈恋爱、结婚生子的故事。这就是医生最大的成就感吧。

学医吗?真的很“上头”。我越发坚定,学医是我人生最正确的选择。