

当心！血糖高易现“糖妈”“糖宝”

■本报记者 张思玮

伴随人口老龄化、城市化及生活方式的改变,世界各国的糖尿病(DM)发生率都在迅速增长。数据统计显示,目前我国有1.14亿糖尿病患者,而在接受治疗的糖尿病患者中,仅有49.2%的人血糖得到有效控制。

每年的11月14日为“联合国糖尿病日”,今年的宣传主题为“防控糖尿病,保护你的家庭”。

“关注糖尿病人群,一定不能忽视妊娠合并糖尿病,它关系着一个家庭、一个民族的健康繁衍。”近日,北京大学第一医院妇产科主任杨慧霞在接受《中国科学报》采访时表示,我国二胎政策放开后,高龄、孕前超重或肥胖等高危孕妇比例增加,孕前糖尿病孕妇比例也进一步增加。而女性孕前空腹血糖受损和糖尿病均与不良妊娠结局发生风险显著相关。

就在前不久,杨慧霞团队与国家卫生健康委科学技术研究所马旭教授团队联合开展了一项大样本的人群研究,用详实的数据证实了上述结论。相关研究发表在PLOS MEDICINE上。

围孕期血糖水平控制欠佳

此项研究一经发表,便得到了国内外同行的积极反馈。“他们对中国女性孕前空腹血糖受损和糖尿病的漏诊情况,感到很震惊。”论文共同第一作者、北京大学第一医院妇产科副教授魏玉梅表示,当前我国孕前糖尿病孕妇普遍存在孕前知晓率低的情况,特别是在农村地区。此外,即便已诊断为妊娠合并糖尿病,孕妇围孕期血糖水平控制情况也不尽如人意。

“因此,孕前孕期加强血糖检查,有效控制血糖水平,对于改善妊娠结局,降低不良妊娠发生风险非常重要。”杨慧霞说,此前研究证实,DM 母儿不良妊娠结局风险显著增加,通过孕期有效的血糖管理,其不良结局风险明显降低。但是,基于孕前血糖水平对妊娠结局影响的研究较少。

基于此,该研究以孕前空腹血糖(FPG)检查入手。“因为FPG不仅简单易行,也能在一定程度上反映人体血糖控制情况。”魏玉梅告诉《中国科学报》,他们基于国家免费孕前优生健康检查项目建立了以孕前为起点的大样本孕妇妊娠队列,采用大样本以人群为基础的回溯性



杨慧霞(右一)在门诊与患者交流。

队列研究设计方法,对来自中国内地31个省、自治区、直辖市的6447369例备孕女性FPG水平筛查结果及其妊娠结局随访结果进行了深入分析。

研究人员根据FPG及既往病史将入组孕妇分为三组:糖代谢正常组(FPG < 5.6 mmol/L且既往无DM病史);空腹血糖受损(IFG)组(FPG = 5.6~6.9 mmol/L且既往无DM病史);DM组(FPG ≥ 7.0 mmol/L或既往有DM病史)。主要研究内容包括自然流产、早产、巨大胎儿、小于胎龄儿(SGA)、出生缺陷及围产儿死亡。

最终研究结果显示:该研究人群中孕前DM和IFG的发生率分别为1.18%和13.15%。在孕前糖尿病的女性中孕前知晓率仅为1.20%,且所有知晓自身患有糖尿病的研究对象中37.28%的女性孕前血糖控制未达标。

血糖水平与不良妊娠结局呈正相关

“特别应该引起注意的是,本研究中

15.60%的孕妇出现不良妊娠结局。与糖代谢正常孕妇相比,IFG孕妇、DM孕妇以及既往无DM病史的孕妇,随FPG水平升高,自然流产、早产、巨大胎儿、SGA等风险都显著增加。”杨慧霞表示,除了上述风险,宫内高糖环境暴露下的胎儿其成年后肥胖、糖尿病等代谢综合征风险也将显著增加。

这也就再次提示,孕妇将孕期血糖水平控制在理想范围内,会明显降低母儿不良妊娠结局的发生风险。“这为中国乃至世界范围内开展孕前健康保健,特别是血糖异常高危孕妇的孕前干预提供了重要的人群循证证据。”杨慧霞说。

基于此,杨慧霞建议,我国应加强对广大备孕女性开展孕前血糖筛查以及糖尿病孕前干预管理的宣教,建议糖尿病高危人群在怀孕前进行咨询,确诊的孕前糖尿病患者建议转诊三级医疗机构或糖尿病诊治中心进行围产保健以改善妊娠结局,促进母婴健康。

须继续细化做深入研究

采访中,魏玉梅告诉记者,此项研究他们遇到的最大困难就是数据收集,“多中心的研究,收集数据还有很大的改进空间。如果指标再细化一些,就更能反映真实情况”。

而在样本分层上,为何没有考虑到年龄因素?面对《中国科学报》的提问,魏玉梅说,虽然没有对年龄进行分层的研究,但他们确实发现,年龄是一个明显的高危因素,对于空腹血糖受损的人和空腹血糖正常的人而言,血糖异常者的平均年龄是高于血糖正常者的。

其实,在做全国多中心大样本研究之前,杨慧霞团队已经在北京地区15家医院进行了前期调研。他们发现,仅有1/3的女性能在孕前诊断出糖尿病,2/3备孕前被漏诊了。

“北京地区医疗条件相对比较,对妊娠合并糖尿病认识尚且如此。那么,农村地区会不会更差?”杨慧霞说,最终研究结果验证了他们的研究设想。“从政府的决策上来说,应该加强这种孕前糖尿病的筛查,也就是说,在孕前或者孕早期的时候,孕妇就要做一个空腹血糖的筛查。”

谈到投稿的经历,魏玉梅说,他们最开始选择的是《柳叶刀—糖尿病和代谢》及《全球健康》。审稿人给出的意见是,该研究为回顾性研究,筛查手段仅选择空腹血糖,且研究人群以农村地区为主,今后开展前瞻性多中心大样本研究更具有临床意义。

“我们综合各方意见,再次对文章进行了修改,改投了PLOS MEDICINE,最终顺利得以刊发。”魏玉梅说,研究中,北京大学第一医院团队提供临床研究思路和分析方法,并主要负责文章撰写,国家卫生健康委科学技术研究所主要提供数据和做分析,文章修改和投稿由两个团队共同完成。

“未来,我们还将就这方面进行更深入的研究。”杨慧霞团队经过多年的努力,已经建立了我国妊娠期糖尿病诊断标准及干预方法。她呼吁,全社会都应该关注孕妇孕期血糖水平,进而减少我国孕产妇和新生儿成为“糖妈”“糖宝”的风险。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002926>

新发现

“三明治疗法”或成乙肝功能性治愈新策略

本报讯 近日,中国工程院院士、复旦大学上海医学院医学分子病毒学实验室主任闻玉梅实验室研究员袁正宏和应天雷等人在乙肝慢性感染的动物模型中证实了“三明治疗法”的可行性。相关研究成果在线发表于EBioMedicine。

乙型肝炎是我国发病率最高的传染病之一。据估算,我国约有9000万乙肝病毒慢性感染者,占全球总数(2.6亿)的三分之一。乙肝病毒慢性感染是导致肝脏疾病的主要原因,我国原发性肝癌患者中由乙肝病毒感染引起的比例高达80%以上。然而,目前批准用于慢性乙肝治疗的核苷类药物和干扰素只能抑制病毒复制并不能有效地清除乙肝表面抗原。鉴于此,如何在慢性乙肝患者中有效降低甚至清除乙肝表面抗原,实现慢性乙肝的功能性治愈,成为国内外学者的研究热点。

三年前,闻玉梅创新性提出了有望功能性治愈慢性乙肝的“三明治疗法”,即将抗病毒小分子药与针对乙肝表面抗原的单克隆抗体联用,使病毒和乙肝表面抗原短期内降低,从而打开一个免疫窗口,再使用预防或治疗性疫苗进行主动免疫,诱导病人自身产生抗乙肝表面抗原的抗体,以实现功能性治愈慢性乙肝。此次研究人员在高压电静注注射慢性乙肝小鼠模型中,给小鼠使用了自主研发的强效抗乙肝全人源中和抗体G12。研究发现,单剂量的G12抗体治疗即可非常有效地将小鼠循环中的乙肝表面抗原水平显著降低近一个月,且每月一针共计三针的G12治疗

不仅可有效清除乙肝小鼠血清中表面抗原,还可促进小鼠主动产生乙肝表面抗体。而使用无关抗体或商品化乙肝免疫球蛋白(HBIG)的对照组则没有任何治疗效果。

基于G12抗体能快速、有效清除乙肝表面抗原,该研究团队进一步研究了“三明治疗法”在腺相关病毒(AAV/HSV1.2)感染建立的慢性乙肝小鼠模型中的治疗效果。给予抗病毒药物替诺福韦(TDF)用药并贯穿全程,5天后将G12抗体注射入小鼠,形成血清表面抗原和病毒DNA水平均致低的“窗口期”,再通过腹腔注射乙肝治疗性疫苗(mYIC)以激活宿主的主动免疫应答。三次G12抗体和mYIC疫苗的治疗,不仅非常有效地降低了慢性乙肝小鼠模型血清和肝脏中的乙肝病毒抗原表达,更重要的是激活了小鼠骨髓中主动产生抗乙肝表面抗原抗体的体液免疫应答。

同时,在对治疗后的乙肝小鼠原位抗病毒细胞免疫应答。袁正宏表示,这项研究表明确实应用抗病毒药物联合高效的乙肝中和抗体,降低患者的病毒及抗原至低水平后,再应用主动特异的免疫治疗(“三明治疗法”),将可有效地实现慢性乙肝的功能性治愈。他希望这一简便可行的疗法有机会早日进入临床试验,惠及患者。(卢晓璐 黄辛)

相关论文信息:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396419307133>

资讯

“清华医学创新发展论坛”聚焦科技创新

本报讯 11月9日,清华大学附属北京清华长庚医院五周年院庆系列活动——“清华医学创新发展论坛”在北京举行。与会专家学者围绕“科技创新驱动医院发展”的主题,从科研管理、精准药学、蛋白质组学转化应用、智慧医疗等角度展开了前沿学术研讨。

北京清华长庚医院执行院长董家鸿分享了智慧医疗发展下,以全民健康为目标的大健康生态体系建设。他指出,智慧医疗以人为本,集成现代智慧科技手段,深入融合健康医疗实践,旨在打造全新的大健康生态体系,通过全要素、全流程、全链条的系统优化,覆盖全人民、全生涯、全维度,最终实现优质高效经济的价值医疗。

中国科学院院士张学敏针对肿瘤防治的国际趋势与挑战作了主题报告。他结合人类对肿瘤认知的四个阶段,讲述了肿瘤疾病治疗技术从化疗到靶向药物治疗、免疫治疗的创新科研进程,并分享了他的团队在基因突变这一阶段的最

新科研进展。中国科学院院士乔杰以北京大学第三医院优势学科的发展为背景,讲解了学科管理、平台搭建、科学研究、人才储备、技术革新转化等临床医学学科创新发展切近点的寻找与平台推动,分享了开展符合时代发展与国家需求的临床创新工作的经验。

董家鸿及清华大学常务副校长王希勤、清华大学科研院院长方进卫、北京清华长庚医院党委书记周月红在致辞中指出,北京清华长庚医院经过5年的发展已经初步建成了学科布局合理、优秀人才汇聚、医院管理良善、医疗品质一流、业界享有美誉的综合性精品医院。同时,他们希望,未来医院要充分利用清华大学综合学科优势,探索临床医学与理工、人文、基础医学紧密结合的新发展模式,以B2B2C(临床—实验室—用户)临床转化科学模式创建医研企一体化的临床转化科学研究新体系。(张思玮)

“多学科+微创”是脑部肿瘤诊治方向

本报讯 11月9日,第十三届北京协和医院神经外科微创及精准医学论坛在北京举办,来自国内外的多位知名专家围绕着肿瘤的免疫治疗、靶向治疗、微创手术技术等热点问题进行了专题报告和学术交流。此次论坛共吸引全国近五百名神经外科专家参加。

近年来,微创神经外科越来越受到临床的推崇,但从全国范围来说,微创神经外科的发展并不均衡。北京协和医院连续多年举办神经外科微创论坛及各类学习班,不断革新微创神经外科理念,普及微创基础知识和规范微创神经外科技术,在全国范围内起到了示范作用。

据了解,此次论坛不仅将多学科协作(MDT)的概念融合到神经外科微创理念中,还聚焦精准医学,突出神经系统疾病的个体化差异,介绍了个体化治疗、精准医疗、基础临床转化研究以及人工智能等领域在神经系统疾病中的应用进展。在“微创论坛主题发言”专场,美国杜克大学教授 Kyle Walsh 讲

述了功能基因组学在胶质瘤中的应用,介绍了清华大学附属第一医院教授王海军分享了术中MRI在非首次蝶窦垂体腺瘤手术中的应用,武汉同济医院教授雷霆、清华大学教授李路明、南京医科大学教授汪强虎、北京协和医院副教授冯钊刚分别介绍了垂体腺瘤生长方式与手术策略、神经调控技术的应用及进展、单细胞测序技术在转移瘤研究中的应用以及大数据与AI在神经外科中的应用。

值得一提的是,本次论坛上还成立了北京医学奖励基金会脑转移瘤专家委员会。该委员会旨在促进资源共享、优势互补,推动我国脑转移瘤的临床和基础研究。“未来,专委会将积极开展学术活动,在全国大力推广针对脑转移瘤的多学科协作团队,尽快落实脑转移瘤MDT建设及指南规范建立,在协作中不断推动我国脑转移瘤医学研究向更高层次发展。”北京协和医院教授马文斌说。(张思玮)

精准医疗时代的“福尔摩斯”能做什么?

■本报见习记者 杨凡 通讯员 刘爱华 方萍

加拿大作家阿瑟·黑利的小说《最后诊断》中有这样一句话:“当你进入医院,虽然你遇不到他,但是相比其它任何部门,他们对病人的影响最大。”而“他们”就是指病理科医生。

有人说,病理科医生是“医生的医生”,是“医生中的福尔摩斯”。现代临床医学之父威廉·奥斯勒也曾说过,“病理学是医学之本”。随着精准医疗时代的到来,病理科医生能在疾病精准诊断中发挥什么作用?病理学的发展前景又是怎样的?

由国际病理学会中国区分会(以下简称CDIAP)主办、中国科大及中国科大附属第一医院承办的第11届亚太国际病理学会(以下简称APIAP)学术大会近日在安徽合肥召开。此次大会以“精准医学时代下一代病理学发展”为主题,来自20余个国家和地区的70余名病理学知名专家学者通过深入交流讨论,为病理学的未来发展提供了一份可借鉴的路线图。

病理学是什么?

2009年,一个七岁男孩腹部疼痛,来到中国科学院院士卞修武所在医院就诊。经过检查,医生怀疑其患有肠套叠,可是却找不到发病原因。在征得家属同意后,医生对孩子进行了腹腔镜微创手术。手术中,医生发现男孩小肠部位有个三分大小块的隆起。术中,医生将隆起部位切下一小块,送到病理科。

卞修武团队经过检测,初步诊断是一个淋巴瘤。可是,淋巴瘤有很多分型,这个是一个来源于B淋巴细胞的特殊类型淋巴瘤,恶性程度极高,但这种肿瘤对化疗很敏感,只要得到及时正确的化疗,就可以痊愈。由于得到了精准诊断,男孩及时得到了全套正规的化疗方案救治。2019年,手术之后的第十年,男孩考上了大学,开启了人生的新征程。

这只是众多病理精准诊断案例的一个缩影。在许多人眼里,病理科只是一个辅助科室,是为临床科室服务的。其实,病理学是基础医学和临床医学的桥梁,是从病因、发病机制、形态变化及功能损害等方面入手来研究疾病发生发展规律的学科。

简单来说,病理学是通过显微镜对疾病标本进行分析,并作出诊断,再将诊断结果交由临床医生诊治,是为临床医生的治疗提供依据和指导方案的。目前,病理诊断是肿瘤各种检查方法中最可靠的精标准,也是疾病最终诊断的关键依据。病理诊断的准确性决定了后续治疗的有效性。

在第11届APIAP学术大会上,卞修武提出,“随着精准医疗时代的到来,病理学将发挥更大的作用。因为精准治疗的前提就是精准诊断,而精准诊断要靠病理科医生。”

发展与挑战

随着分子生物学的发展,现代医学已经发生了巨大的变化,正由传统的粗放式医疗模式向个体化医疗模式转变。CDIAP名誉主席、北京大学医学部病理学系教授吴秉铨认为,病理学作为医学领域的重要基础学科,信息量大、综合性强,毫无疑问将参与个体化精准医疗。中华医学会病理学分会主任委员、四川大学华西医院病理研究室主任步宏教授的观点是,在传统的组织病理学基础上,沿着分子病理方法与人工智能相结合的发展方向,病理学将在个体化精准医疗时代发挥越来越重要的作用。

1986年,在我国一批病理学专家的推动下,CDIAP成立。病理学家余铭鹏、吴秉铨、方伟岗、卞修武等历任分会主席。近年来,卞修武团队首次提出“肿瘤血管构筑表型”,为治疗癌症提供了全新思路。

卞修武认为,建立有效、标准、规范的病理数据库,实现区域的、国家的单病种和多病种数据共享,并将数据提供给智能诊断平台,是病理学未来的发展趋势。“借助人工智能和大数据应用,病理学这个疾病诊断的‘福尔摩斯’将会插上智慧的翅膀,在疾病诊断和治疗中发挥更大作用,为人民健康造福。”目前,部分数据库正在规划中,有些已经开始建设。



卞修武院士在第11届亚太国际病理学会学术大会上作报告。段双青摄

展”的新医学实践的重要组成部分。

对于病理学的未来发展,专家们充满希望,也深感任务艰巨。《“健康中国2030”规划纲要》明确提出,到2030年,实现全人群、全生命周期的慢性病健康管理,总体癌症5年生存率提高15%。

这是一项艰巨的任务。5年生存期意味着癌症病人经过治疗后,能生存5年以上,90%以上的病人可以治愈。目前,中国每年新确诊的癌症病人超过390万,研究新的药物靶点,开发新的治疗药物,是战胜肿瘤的最关键环节之一。近年来,卞修武团队首次提出“肿瘤血管构筑表型”,为治疗癌症提供了全新思路。

卞修武认为,建立有效、标准、规范的病理数据库,实现区域的、国家的单病种和多病种数据共享,并将数据提供给智能诊断平台,是病理学未来的发展趋势。“借助人工智能和大数据应用,病理学这个疾病诊断的‘福尔摩斯’将会插上智慧的翅膀,在疾病诊断和治疗中发挥更大作用,为人民健康造福。”目前,部分数据库正在规划中,有些已经开始建设。

困难与希望

病理学未来还有哪些难啃的“硬骨头”?

虽然病理工作意义重大,但因为不是临床学科,并非医学学生选择的热门。中国医师协会病理科医师分会名誉会长、南方医科大学病理系主任、南方医院病理科主任丁彦青教授坦言,目前全国有执照的病理科医生只有9000余人,按照国家卫生健康委的要求,病理科医生缺口高达9万人。

对此,卞修武认为,“病理科医生承担的风险高、责任大,可是收入低、培养周期长,影响了人才队伍建设。”多位专家呼吁,通过规范化的培训,提高病理科医生执业能力,完善学科定位,让病理科医生得到同所承受风险相符合的收入。

CDIAP名誉主席、北京大学医学部副主任方伟岗教授认为,经过多年的发展,目前国内大医院的病理诊断水平与国外相差并不大,国外的医疗体制发展相对更加成熟,希望通过“走出去、请进来”的方式,进一步缩小差距。

卞修武在中央电视台《开讲啦》中曾经描述过这样一个画面:有一天,病理科医生躺在沙发上的沙发上,或坐在高铁上、飞机上,通过智慧取材,控制着远方的手术标本,准确找到病变,并将扫描出来的数字化病理上传到云端,与全世界的同类疾病诊断结果相比较,得出一个近乎完美的诊断。希望那一天能够尽快到来。