

糖尿病防治：早干预比后吃药更有效

■本报记者 张楠

国际糖尿病联盟(IDF)曾预计,至2045年,全球糖尿病患者人数将达6.29亿。而中国糖尿病患病率已经多年占据全球第一。

糖尿病易引发多种并发症,同时也是心血管疾病的重要危险因素。然而,这并不是确诊糖尿病后才开始担心的事,近期发表在《英国医学杂志》的研究成果表明,不用等到患上糖尿病,血糖偏高时心血管病风险就已升高。

同期一项发表在《心理神经内分泌学》的研究关注到压力这件“小事”:2型糖尿病患者白天的皮质醇水平往往较高,而这一现象有可能影响到空腹血糖的升高。

相关研究成果纷纷表明,从“小事”着手,预防、干预糖尿病可能收获意外功效。中国医学科学院阜外医院内分泌与心血管病诊治中心主任李光伟告诉《中国科学报》,我国糖尿病干预研究是走在世界前沿的。他强调,生活方式干预是遏制糖尿病蔓延及降低糖尿病相关大小血管并发症的有效方式。

糖尿病前期影响人群广泛

近期由《英国医学杂志》发表的《糖尿病前期与全因死亡率和心血管疾病风险关系的最新综合分析》来自南方医科大学和乔治全球健康研究所的合作研究。该研究对糖尿病前期人群开展了9.8年的随访和分析。

糖尿病前期是指已经出现血糖调节功能受损,血糖水平和糖耐量超出正常范围,但尚未达到糖尿病的程度。

该研究中,对糖尿病前期的定义同时参考了空腹血糖(FPG)、口服葡萄糖耐量试验的餐后两小时血糖(OGTT 2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)等多个标准。

其随访数据显示,与血糖正常人群相比,糖尿病前期人群全因死亡风险增加了13%,复合性心血管疾病风险升高了15%、冠心病风险升高了16%、中风风险升高了14%。

文章通讯作者、南方医科大学内科副主任、乔治全球健康研究所成员黄裕立表示:“通过早期识别和治疗糖尿病前期人群,有很大机会预防心血管疾



病。但如果不及时干预,终生并发症和健康影响将不容小觑。”

其实,糖尿病前期牵涉人群非常广泛。根据今年4月同样发表在《英国医学杂志》的由中华医学会内分泌学分会名誉主任滕卫平领衔,主任赵家军和前任主任毋义明等共同完成的“中国人群糖尿病患病率的全国流行病学调查”显示,中国成人居民的糖尿病前期患病率高达35.2%。

然而,“相当多的人并不知道自己血糖异常,或没有采取足够的行动早期预防,导致病情进一步发展”。黄裕立为此感到担忧。

压力因素别忽视

另一项近期发表于《心理神经内分泌学》的研究,将焦点放在了皮质醇上。

皮质醇是一种应激激素。健康的皮质醇调节遵循昼夜节律:醒时水平较高,苏醒30分钟内会升高50%~75%,随后逐渐下降。深圳大学心理学院教授吴辉辉指出,早晨醒来后皮质醇水平的短暂升高被称为皮质醇觉醒反应,很多研究认为它是对即将到来的一天生活事件的心理预期和生理准备。

而在醒来16~18小时后,也就是夜晚,皮质醇水平回到最低点。皮质醇是一种糖皮质激素,参与能量平衡和血糖

稳态的调节。

根据约翰斯·霍普金斯大学和俄亥俄州立大学合作团队的研究,在包括62%空腹血糖正常者、20%空腹血糖受损和18%已患有2型糖尿病的受试者中,仅糖尿病人群发现皮质醇与血糖水平相关联。

经过多变量调整统计后的数据显示,糖尿病患者苏醒时皮质醇水平增加、皮质醇总量增加以及昼夜皮质醇节律减弱,都与空腹血糖显著升高有关。基线状态苏醒到就寝期间皮质醇的下降速度每减缓1%,后续6年中空腹血糖水平就会每年增加0.19%。

这种关联与体重指数无关。研究者推测该结果提示糖皮质激素直接通过影响胰岛素分泌和胰岛素信号传导影响血糖代谢。这种机制在此前的研究中得到过证实。研究团队认为,需要开展进一步研究,以确定皮质醇分泌变化改变血糖代谢的机制,并为2型糖尿病治疗提供新的靶点。

研究通讯作者、俄亥俄州立大学内分泌学家约书亚·J·约瑟称,缓解“压力”是糖尿病管理至关重要的一部分,但却经常被人们遗忘。

生活方式干预行之有效

工作和生活中压力过大确实会加

重病情。“在临床诊疗过程中,医生一般都会提醒糖尿病、心脑血管病患者注意‘放松’,减少‘应激’。”李光伟表示,重视糖尿病前期人群的干预会帮助他们减少发生糖尿病的机会。并且,他强调:“生活方式干预是遏制糖尿病蔓延和降低糖尿病心脑血管并发症的有效方式。”

事实上,糖尿病前期人群早期生活方式干预预防糖尿病的研究是由中国老一代学者开创的。

1986年,我国开展了被称为“大庆研究”的糖尿病预防研究,这是世界糖尿病一级预防的第一个临床试验。它和芬兰的糖尿病预防研究(DPS)及美国的糖尿病预防计划(DPP)被誉为世界糖尿病一级预防的里程碑,但比后两者早了8~10年。

“大庆研究”几乎改变了世界糖尿病学者对糖尿病预防的观点,而30年研究成果报告了糖尿病预防能使心脑血管和微血管并发症减少,被评价为世界领先的突破性进展。

“大庆研究”的前期及长期随访研究证实,以小组为单位进行的为期6年的中等强度的生活方式干预,包括饮食、运动等方式,在干预期间显著降低了糖尿病的总体发病率,而且通过这种干预预防糖尿病有长达10年以上的后效应。

“也就是说,早期时间有限的6年干预,在30年间竟能减少致死致死的心脑血管、眼、肾脏微血管并发症。”李光伟指出,“早期预防比患病后吃药控制的效果更好。”

这些发现为生活方式干预措施的推广、遏制2型糖尿病的全球流行提供了有力证据。

“新的药物、治疗手段缓解了无数糖尿病人的病情,局部看我们胜利了。但是糖尿病总人口像滚雪球一样越来越多,致残致死并发症也越来越多,从全局上看我们还是打了败仗。”因此,李光伟强调,更科学的健康生活方式、更积极的心理状态,能够帮助患者及高危人群更有效控制糖尿病蔓延。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1136/bmj.m2297>

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104698>

医讯

8月5日,由中华护理学会糖尿病专委会制定的首个《糖尿病患者胰岛素无针注射操作指引》(以下简称《指引》)正式发布。自此,全国胰岛素无针注射推广工作开启序幕。

根据2017年国际联盟IDF数据统计,中国已成为糖尿病流行最为广泛的国家,成年糖尿病(20岁~79岁)患病人数达到1.14亿。预计到2025年,全球糖尿病患者数量将至少达到3亿。

“相比一些西方国家,我国糖尿病患者血糖控制效果并不理想。”北京大学人民医院内分泌科主任纪立农教授提供的一组数据显示,在应接受胰岛素治疗的糖尿病患者中,51.3%的患者因恐惧、疼痛等原因抗拒治疗,而即便是已接受胰岛素治疗的患者,也会因各种原因中途放弃,这直接导致我国胰岛素应用比例远低于发达国家。

传统有针胰岛素注射方式对患者心理存在一定影响,一些患者因恐惧或惧怕疼痛而不愿意接受胰岛素治疗,或因不能按照医嘱按时注射胰岛素导致血糖控制差、并发症发生概率增加。此外,注射针头重复使用也会影响胰岛素注射的准确性并增加皮下硬结发生的机会。

“无针注射器注射胰岛素可以减轻患者注射痛苦,经大样本量的多项研究证实,患者的血糖控制在同等剂量胰岛素下,较更换为无针注射器前更为平稳。”中华护理学会糖尿病专委会主任委员赵芳说。

“无针注射器利用压力射流的原理完成药液的皮下注射,进入皮下后较有针明显弥散,有助于吸收,可以减少胰岛素用量,缓解注射部位的不良反应,明显提高患者依从性。《指引》的推出为医护人员提供了科学的操作指导,同时也为患者带来了更优的胰岛素注射选择。”北京医院教授郭立新说。

去年,由纪立农牵头,联合国内十余家三甲医院共同开展的“FREE研究”结果显示,无针注射胰岛素组

我国发布首个糖尿病患者胰岛素无针注射操作指引

较有针注射组,获得了更好的糖化血红蛋白下降数值;注射疼痛感及不良反应更低;胰岛素注射剂量减少;无新发硬结产生,综合患者满意度明显优于有针胰岛素注射组。

据了解,《指引》是中华护理学会糖尿病专业委员会联合国内护理领域和内分泌领域的数十位权威专家,以注射安全为根本、患者受益为目的,依托大量中国临床科研数据和专家论证后制定的。

“这不仅标志着我国胰岛素无针注射向规范化推广发展迈出重要一步,也从根本上避免了护理工作被临床针刺伤风险,更重要的是,能提升我国糖尿病临床护理的整体水平,让更多糖尿病患者受益。”赵芳说。

(张鹏俊)

名医堂

上海市第六人民医院副院长张长青:

要科研论文,更要解除病痛

■本报记者 张思玮 黄辛

“我们研制出新的技术产品,摸索出新的治疗方案,不只是为了发表文章或申请专利,更重要的是为了解决临床上遇到的实际问题。”近日,上海交通大学医学院附属第六人民医院副院长张长青教授在接受《中国科学报》采访时表示,医学研究成果不应只写在科研论文里,还应该体现在解除病痛上,医学研究的真正目的是为病人谋求健康。

张长青是一名骨科医生,从医三十多年来,他越来越觉得,相比其他外科医生,骨科医生表面上看似“粗枝大叶”,但其实更需要“精雕细琢”。“骨科医生虽总与电钻、骨锤、螺丝刀和钉子‘打交道’,但是背后需要的却是生物学、力学、材料学、分子生物学等多学科知识作支撑,这样才能为患者提供最优的治疗方案。”

寻找治疗股骨头坏死的最佳路径

如果说最初从医只是张长青随缘的选择,那么当他真正走上骨科道路后,才发现医学不仅是他的兴趣所在,更激发了他的创新灵感。

1986年,张长青从兰州医学院(现兰州大学医学部)毕业后,选择了在骨科领域发展。“那个时候,中国的骨科受到材料和技术的局限,医生都显得心有余而力不足,基本靠石膏来解决所有的问题。病人一旦骨折,就必须被固定在床上不能动弹,而且石膏也要在患肢上保留相当长时间。但事实上,我们发现,静卧平躺会出现很多并发症,比如肺部感染、褥疮等。”

一边是等待解除病痛的患者,另一边是受材料与技术所限无法开展的手术。内心的纠结,让张长青痛下决心,一定要在骨科领域有所突破。

股骨头坏死是骨科临床常见的疑难疾病之一,主要原因是缺血导致股骨头坏死塌陷,因此,重建股骨头血供就成为治疗的关键。为此,张长青带领团队建立了新的带血管蒂游离腓骨移植切取及移植方法,不仅简化了手术步

骤,降低了手术创伤,还使手术时间由3~4小时缩短至1~1.5小时,切口也由15~20厘米缩减至8~10厘米。

据统计,20年间,上海市第六人民医院共收治股骨头坏死3515例(全球单医疗机构最大病例数),长期随访结果显示保髋率达86%,术后并发症发生率降至5%。

不过,终末期股骨头坏死患者的治疗多以人工髋关节置换为主。临床上对中早期患者仍“束手无策”。张长青迎难而上,从股骨头坏死中早期外科治疗入手,历时15年,创建了一系列中早期股骨头坏死的关键外科技术,通过手术的改良、实施、评价及推广等工作,证实了其保髋疗效,并将其创新性地应用到股骨头骨折骨不连的处理并取得成功。

传统手法恢复股骨颈解剖形态后,张长青将带血管蒂的游离腓骨与内固定协同化移植,强调骨不连近端血运的重建,可明显提高治愈率,改善髋关节功能。

2019年,《骨与关节外科杂志》发表了一项张长青团队的研究成果,他们通过对超过100例患者10年的长期随访研究发现,此方法对骨不连治愈率达92%。不仅如此,与其他方法相比,可将骨不连后股骨头坏死的发生率由32%降低至10%。这是至今为止国际上报道的最大一宗长期随访结果。

此外,张长青还在全球范围内率先开展青少年股骨头坏死的修复治疗技术。

破解关节软骨面修复难题

关节软骨的缺损一直是骨关节治疗领域的难题,虽然目前干细胞技术用于小面积软骨修复取得一些进展,但当关节软骨缺损大于0.5~1厘米时,病人只能忍耐病痛,直至置换人工关节。

为了能够找到人体大面积软骨修复的供源,团队开始对肋软骨进行实验研究,证实肋软骨是一种透明软骨,并且可与关节软骨和关节骨骼生长在一起。基于基础研究,张长青团队在世界首次将肋软骨用于股骨头表面软骨

重建。

一位来自江苏徐州的15岁患者因股骨头骨折术后感染,导致股骨头软骨缺损,关节消失,大腿站立时处于弯曲45度畸形,无法正常生活。为了让患者能够重新获得有活动度的髋关节,张长青团队用自体肋软骨做各关节软骨的表面修复供体,重建了股骨头关节面,半年后患者获得了能够正常活动和行走的新的髋关节。该病例也在《中华骨科杂志》首次报道。

此外,他们还将自体富血小板血浆(PRP)技术引入ONFH辅助治疗,在国内首创了标准化的PRP制备工艺,设计开发配套PRP制备设备,并成功转化获得该领域首个Ⅲ类医疗器械产品批文。

多年的临床应用证实,PRP对ONFH造成的骨缺损、软骨退变、肌腱病等均有明显再生修复作用,数十万患者从中获益,这为中国PRP基础研究和临床应用提供了标准化示范,相关研究以封面文章形式发表于《先进科学》杂志。

医患互信是手术成功的保障

作为一名医生,除了有高超的医术,还要有高尚的医德和仁慈的爱心。

张长青认为,医生和病人最根本的关系便是医治与被医治,如果医生能够坚守自己的责任,为消除病人的疾病而竭尽全力,病人自然能够感受到。“人在生病的时候,往往是最脆弱的。作为医生,不仅要医治病人的病,更要医治病人的心。要跟病人有良好的沟通与交流,了解病人的需求,得到他们的信任,这样才能很好地为他们服务。”



张长青(中)在手术中。

几年前,一位因抢救国家财产被严重烧伤的战士揣着“站起来”的梦,找到了张长青。此前,这位战士已经与轮椅为伴30年。

“要‘复活’他这条伤残了30年的腿,难度超乎想象。”张长青说,医学技术在发展进步,以前不能治疗的疾病现在有可能治愈了,但失败的风险如影随形。如果医患之间能取得信任,医生就愿意冒风险尝试。

就这样,在得到患者及家属充分信任后,张长青团队凭借过硬的技术,历经两次艰难的手术,让这位战士终于站了起来。

“遭不幸,单腿独立三十载;遇救星,两足畅行下半生。”这位战士在重新站立后,写下上述对联表达内心的喜悦。

“病人如果清楚认识到这一点,愿意承担风险,那我们医生才有冒险的动力和决心,所以医患沟通很重要。”几乎每天都有从全国各地的患者慕名找张长青,但是他觉得这只是做了自己该做的事。

现在,张长青每天都有忙不完的事情。门诊、手术、科研、医院管理……但他乐在其中。“既然已经选择了医生这个职业,就要做好吃苦耐劳的准备,我们要用行动诠释对病人的怜爱与对医学的热爱。”

新知

男同胞松口气 Y染色体“力挺到底”

在2亿多年的进化过程中,Y染色体已经大大缩小了。因此,研究人员更习惯用“无用”这个词描述它。不过,“无用”并不等于不存在,尽管非哺乳类脊椎动物的性染色体经历了相当大的进化更替。8月6日发表在《遗传学趋势》杂志上的一篇论文讲述了一个名为“持久Y假说”的新理论,该理论解释了为什么Y染色体可能比最初出现时更有恢复力。

“人们普遍认为,Y染色体在性别决定和精子产生方面具有重要功能,因此不会消失。但如果Y染色体转移到基因组的其他地方,就意味着它的消亡。”论文合著者、澳大利亚悉尼新南威尔士大学教授Paul Waters说,“然而,我们认为,Y染色体的未来是安全的,因为它携带着对成功进行男性减数分裂至关重要的‘刽子手’基因,而且与Y染色体上的其他基因不同,这些‘刽子手’基因是自我调节的。”

在减数分裂期间,有性繁殖的生物体形成单倍体配子(卵子和精子),每个配子只包含每个染色体的一个副本。它们通过一轮基因组复制,以及连续两轮细胞分裂来完成这一过程。这个减数分裂过程被严格控制,以避免不育和染色体异常。

减数分裂的一个步骤需要在一个特定窗口内同时沉默X和Y染色体。“重要的是,Y染色体带有调控这一过程的基因,这一特征多年来已经为人所知。”西班牙巴塞罗那自治大学教授、论文合著者Aurora Ruiz-Herrera说,“我们相信携带这些基因是保护Y染色体免于灭绝的原因。调节沉默过程的基因——Zfy基因,被称为‘刽子手’基因。在减数分裂期间,当这些基因在错误的时间和位置被启动时,它们就会对精子细胞产生毒性,并影响精子细胞的发育。它们实际上扮演着自己的‘法官’‘陪审团’和‘刽子手’的角色,通过这样做保护Y染色体不会消失。”

除了少数几种哺乳动物,几乎所有的哺乳动物都有Y染色体。Y

染色体重要贡献的理解来自对极少数不遵守这项规则的哺乳动物的研究——例如,少数种类的啮齿动物。“我一直坚信,比较不寻常系统可以为其他系统提供信息。”Waters说,“确定罕见Y染色体丢失的共同先决条件,使我们能够建立Y染色体如何在大多数物种中存在的假设。”

在新冠肺炎大流行期间,Waters与Ruiz-Herrera的合作开始结出果实。“今年早些时候,我们提出了一项拨款申请,以研究减数分裂期间X染色体沉默。”Waters说,“实验室关闭后,我们决定把讨论写成一篇评论文章。我们不知道会偶然发现这样一种直观的机制解释为什么哺乳动物的Y染色体在大多数物种中存在。”接下来,研究人员计划进一步研究“刽子手”基因是如何进化的,并从进化和功能的角度研究它们是如何被调节的。

“哺乳动物Y染色体已经被视为男子气概的象征,不仅在大众文化中,在科学界也是如此。”Ruiz-Herrera说,“尽管如此,许多人预计,只要有足够的时间,它最终将会消失。然而,我们认为Y染色体可以逃脱这种命运。所以我们的男同胞可以松一口气了:Y染色体会坚持下去的!”(路忆南)

相关论文信息:<http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2020.06.008>

