

# 医学参考报

## 内分泌学专刊 Endocrinology and Metabolism

第三期 NO.03

### 执行主编简介



王海宁 主任医师

2006年北京中医药大学医学博士，2012年赫尔辛基大学访问学者，2015年Steno糖尿病中心访问学者。主持国家自然科学基金2项，主持北京市首发基金1项，参与国家及医学会多项基金。发表论文80余篇。担任科技部和国家自然科学基金委项目评审专家。

中华医学会糖尿病分会委员，北京糖尿病学会副主任委员，中华医学会内分泌学分会垂体学组委员，中华医学会内分泌学分会甲状腺学组委员，女医师学会糖尿病分会委员。《国际内分泌代谢杂志》《中华糖尿病杂志》《中华内分泌代谢杂志》通讯编委；《中华医学杂志》审稿专家。

专业特长：内分泌疾病的围孕期管理，内分泌疾病与生殖健康，慢病管理。

### 导读

抗CD3单克隆抗体Teplizumab  
预防1型糖尿病发生

3版

闭环胰岛素泵显著改善1型  
糖尿病患者血糖

4版

胰岛内存在成体干细胞，  
可建立胰岛类器官并在体  
外长期扩增

5版

功能性垂体促性腺激素瘤2  
例报道

6版

2例17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症女性  
助孕分娩报道

7版

前进中的北京大学第三医  
院内分泌科

8版

## 胰高糖素原衍生肽的相关研究进展

北京大学第三医院内分泌科 洪天配

糖尿病目前已成为严重影响人群健康和生命的重大公共卫生问题。自1921年胰岛素被成功发现并于次年应用于临床以来，胰岛素一直是糖尿病治疗的重要选择。然而，1923年被发现的胰高糖素的研究进展则相对较为缓慢。直至20世纪80年代，胰高糖素原的cDNA才被成功克隆。此后，胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)、胃泌酸调节素 (oxyntomodulin, OXM) 等胰高糖素原衍生肽相继被发现。近年来，胰高糖素原衍生肽在新药研发领域中备受瞩目。

### 一、胰高糖素原衍生肽的概述

胰高糖素原 (proglucagon, GCG) 编码基因主要在肠道L细胞、胰岛 $\alpha$ 细胞及脑干孤束核特定的神经元中表达，其基因转录产物被翻译为前胰高糖素原 (preproglucagon)，去除信号肽后转化为胰高糖素原 (proglucagon)。在不同的组织和器官中，胰高糖素原的蛋白结构相同，但翻译后加工过程具有器官特异性，导致最终生成具有不同生物学功能的胰高糖素原衍生肽。激素原转化酶1/3 (prohormone convertase 1/3, PC1/3) 在肠道L细胞和脑干特定的神经元中高表达，其可将胰高糖素原剪切为GLP-1、胰高糖素样肽-2 (glucagon-like peptide-2, GLP-2)、OXM、肠高血糖素 (glicentin) 及中间肽-2 (IP-2)；而激素原转化酶2 (prohormone convertase 2, PC2) 则在 $\alpha$ 细胞中占主导地位，可将胰高糖素原剪切为胰高糖素、主要胰高糖素原片段 (major proglucagon fragment, MPGF)、肠高血糖素相关胰多肽 (glicentin-related pancreatic polypeptide, GRPP) 及中间肽-1 (IP-1) (图1)。

### 二、胰高糖素阻断策略在糖尿病治疗中的研究进展

胰高糖素是胰高糖素原在胰岛 $\alpha$ 细胞中由PC2进行剪切后生成的。当血糖降低时， $\alpha$ 细胞分泌胰高糖素，并作用于肝脏的胰高糖素受体 (glucagon receptor, GCGR)，促进肝糖分解和糖异生，从而升高血糖。因此，胰高糖素与胰岛素共同调节机体血糖稳态。一直以来，胰岛素分泌相对或绝对不足被认为是糖尿病发生和发展的核心环节。然而，研究证实，1型糖尿病 (T1D) 患者和2型糖尿病 (T2D) 患者均存在高胰高糖素血症。此外，Gcgr基因敲除小鼠在注射链脲佐菌素 (STZ) 后并未出现糖尿病的典型临床症状和血糖升高，提示胰高糖素信号在机体血糖稳态调节中发挥重要作用。20世纪70年代，Roger Unger教授提出了糖尿病发病机制的双激素假说，强调了胰高糖素与胰岛素在糖尿病发生和发展中均扮演重要角色。

近年来，阻断GCGR成为治疗糖尿病新药研发的重要策略，其中包括肽类或非肽类拮抗剂、反义寡核苷酸、单克隆抗体 (简称单抗) 等。动物实验和人体研究证实，小分子拮抗剂和反义寡核苷酸均可显著降低血糖，但由于存在肝酶升高、低密度脂蛋白胆固醇升高等不良反应或脱靶效应，故大多止步于I期或

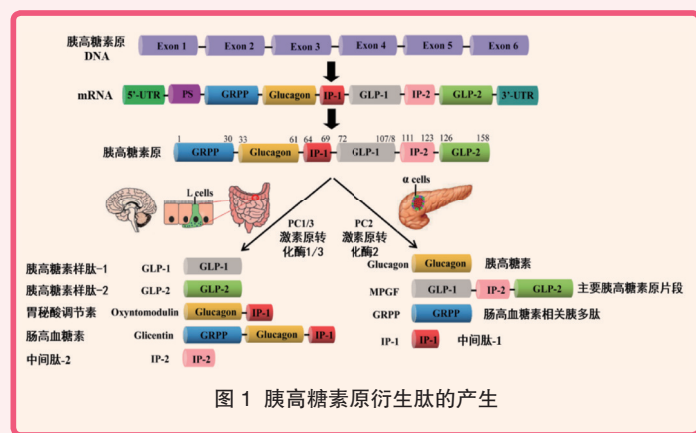


图1 胰高糖素原衍生肽的产生

### 专家介绍

北京大学第三医院内分泌科主任，二级教授、主任医师、博士生导师。

北京医学会糖尿病学分会主任委员 (第7届)、北京医学会内分泌学分会主任委员 (第7届)、中华医学会内分泌学分会 (CSE) 副主任委员、中国医师协会内分泌代谢科医师分会副会长等。

《中华糖尿病杂志》《中华内分泌代谢杂志》《国际内分泌代谢杂志》等6个期刊的副总编，BMJ、Diabetes Care等多个SCI期刊的审稿专家。牵头制订中华人民共和国卫生行业标准《糖尿病筛查和诊断》。

主要研究方向是糖尿病基础与临床研究、干细胞分化研究、内分泌代谢与生殖健康研究。先后负责过国家级和省部级科研课题20余项，包括国家自然科学基金9项 (面上项目7项、重点项目1项、重大研究计划1项)。

中文核心期刊发表论文300余篇，JAMA等SCI期刊发表论文80余篇。获得2018年国之名医-卓越建树奖、2017年CSE杰出贡献奖-邝安堃奖等学术荣誉。



洪天配 教授

II期临床试验。与小分子拮抗剂和反义寡核苷酸相比，GCGR单抗具有以下优势：①亲和力高：单抗比天然配体胰高糖素对GCGR具有更高的亲和力，即便在高胰高糖素血症的情况下仍可阻断胰高糖素与GCGR结合；②作用时间长：单抗的半衰期长，且其与GCGR结合的解离速率缓慢，从而延长其体内作用时间，故可每周一次注射给药；③特异性强：单抗对GCGR的拮抗作用具有高度特异性，其对GLP-1受体 (GLP-1R) 等其他G蛋白偶联受体无阻滞作用。

REMD-477 (Volagidemab) 是美国REMD Biotherapeutics公司开发的完全人源化的GCGR单抗。该GCGR单抗的降糖作用已在正常小鼠、T1D小鼠及T2D小鼠中得到证实。在正常食猴中，单次皮下注射REMD-477同样也可改善葡萄糖耐量。此外，在饮食诱导性肥胖 (DIO) 小鼠中，REMD-477治疗4周后，可降低小鼠空腹血糖，且不会引起低血糖，血浆酮体、瘦素及三酰甘油水平也未见明显变化。上述结果表明，在T1D和T2D动物模型中，REMD-477具有较好的疗效和安全性。

2021年，美国糖尿病学会 (ADA) 年会上公布的一项随机、双盲、安慰剂对照的II期临床试验，旨在评估每周注射1次REMD-477对于T1D患者血糖控制和胰岛素需求的影响。该研究共纳入153例接受胰岛素治疗但糖化血红蛋白 (HbA1c) 控制不达标的T1D患者，随机分为三组，分别给予安慰剂、35 mg REMD-477或70 mg REMD-477治疗。结果显示，治疗12周后，与安慰剂组相比，35 mg或75 mg REMD-477两组均可显著降低HbA1c水平，HbA1c达到 $\leq 7\%$ 的比率显著升高，胰岛素日剂量有减少趋势。此外，REMD-477治疗组并未观察到低血糖风险增高。上述结果提示，每周一次注射35 mg或70 mg REMD-477联合胰岛素对T1D患者是一种值得进一步临床研发的治疗方案。

胰岛 $\beta$ 细胞功能障碍是糖尿病发生和发展的核心环节，恢

下转第2版 ▶

## ◀ 上接第 1 版

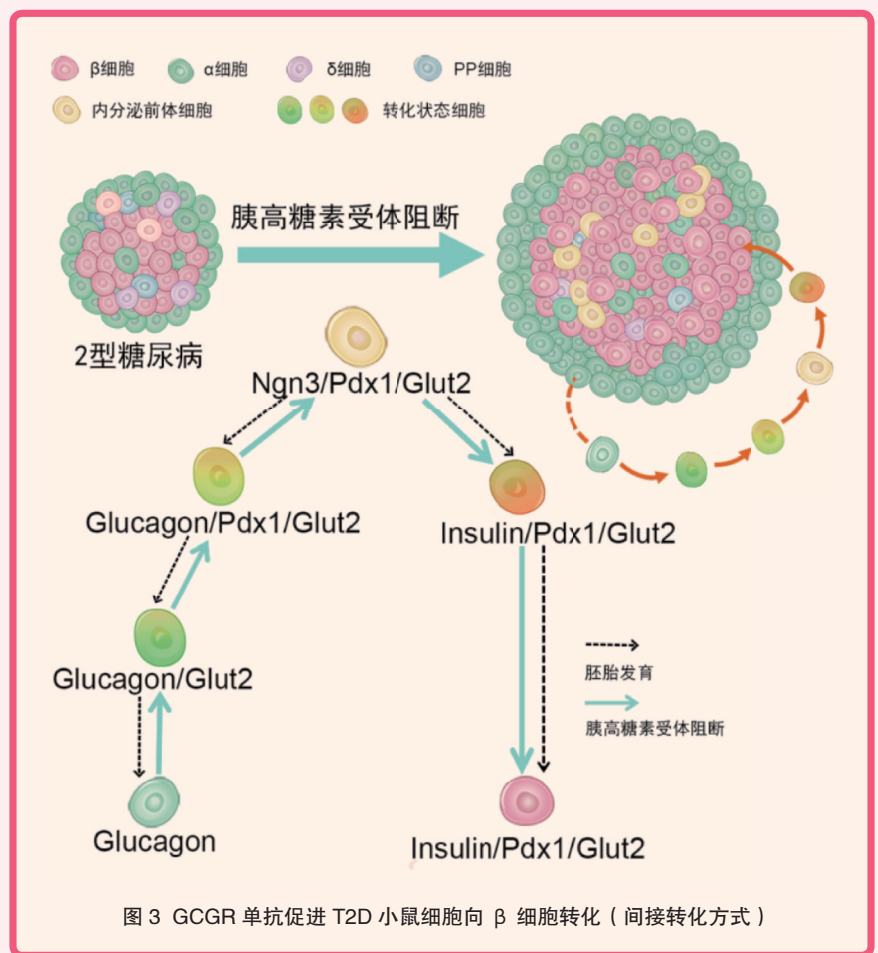
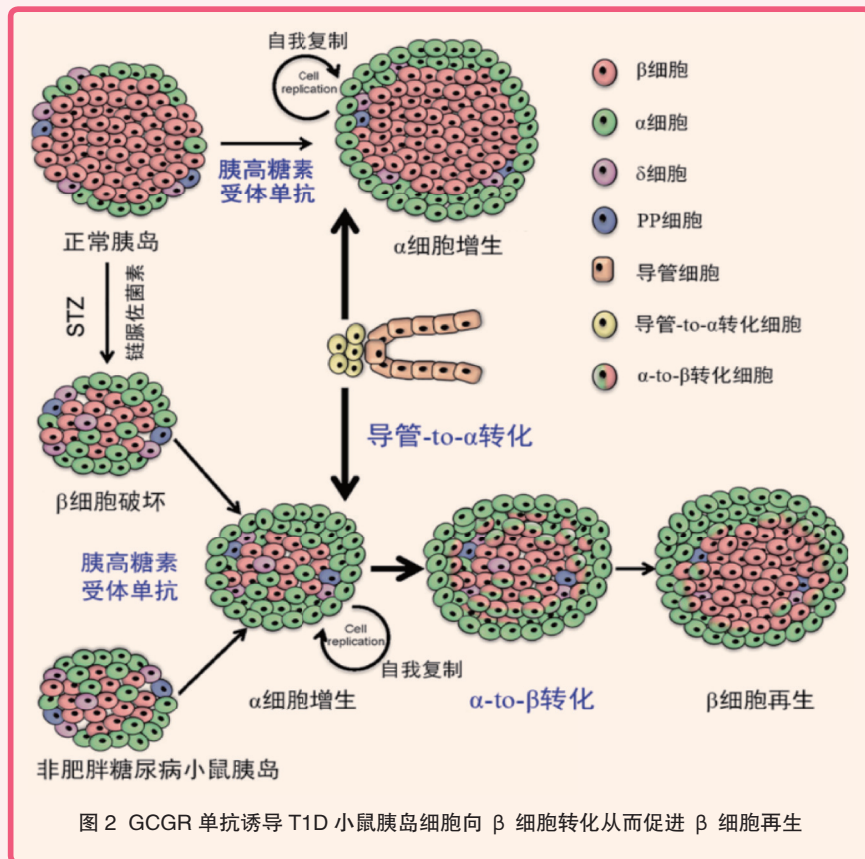
复功能性  $\beta$  细胞总量是糖尿病治疗的重要策略。本课题组研究显示,在两种 T1D 动物模型非肥胖糖尿病 (NOD) 小鼠和 STZ 诱导的 T1D 小鼠中,GCGR 单抗治疗均可促进  $\beta$  细胞再生、增加  $\beta$  细胞总量。值得注意的是,本课题组研究还发现,T1D 小鼠给予 GCGR 单抗治疗后,可通过促进  $\alpha$  细胞转分化为  $\beta$  细胞,从而增加  $\beta$  细胞总量 (图 2)。另一项美国团队的研究同样也证实,GCGR 单抗治疗可诱导 T1D 小鼠  $\alpha$  细胞向  $\beta$  细胞转化、促进  $\beta$  细胞再生及降低血糖,且上述作用在停药 3 周后仍可维持。近期有学者报道,正常食蟹猴给予 GCGR 单抗干预 13 周可促进  $\alpha$  细胞转分化为  $\beta$  细胞,增加  $\beta$  细胞总量。既往的研究显示,在极端条件下 (如  $\beta$  细胞丢失 > 99%) 或利用基因操作 ( $\alpha$  细胞过表达  $\beta$  细胞特异性转录因子 Pax4 或敲除  $\alpha$  细胞特异性转录因子 Arx) 均可诱导  $\alpha$  细胞向  $\beta$  细胞转分化,从而促进  $\beta$  细胞再生。然而,上述两种诱导  $\alpha$  细胞向  $\beta$  细胞转分化的策略难以转化为临床治疗方法。另有研究显示,小分子物质 (如  $\gamma$ -氨基丁酸、青蒿素) 可诱导  $\alpha$  细胞向  $\beta$  细胞转分化,从而促进  $\beta$  细胞再生,可惜上述研究结果无法被其他研究团队所重复。因此,GCGR 单抗若能通过 III 期临床试验进一步证实其疗效和安全性,将会是 T1D 治疗学的重大突破。

本课题组研究还显示,在两种 T2D 动物模型 db/db 小鼠和高脂饮食联合小剂量 STZ 诱导的 T2D 小鼠中,GCGR 单抗治疗同样也可诱导胰岛  $\alpha$  细胞向  $\beta$  细胞转分化,从而促进  $\beta$  细胞再生。有趣的是,除促进  $\alpha$  细胞向  $\beta$  细胞直接转化外,GCGR 单抗可使高脂饮食联合小剂量 STZ 诱导的 T2D 小鼠  $\alpha$  细胞退回胰腺内分泌前体细胞状态,进而再分化为  $\beta$  细胞,提示 GCGR 单抗还可通过间接转化方式促进  $\alpha$  细胞向  $\beta$  细胞转分化 (图 3)。此外,本课题组还发现,在 T2D 小鼠模型中,GCGR 单抗可通过促进  $\beta$  细胞增殖、抑制  $\beta$  细胞去分化和 (或) 促进去分化  $\beta$  细胞再分化等方式促进  $\beta$  细胞再生,从而增加功能性  $\beta$  细胞总量。

除降糖和促进  $\beta$  细胞再生外,有国外学者报道 GCGR 单抗治疗非糖尿病的脂毒性心脏损伤小鼠后,可通过上调 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 活性而改善心室功能,提示 GCGR 单抗具有不依赖于降糖作用的心脏保护效应。

## 三、GLP-1 在糖尿病治疗中的研究进展

进食后,肠道 L 细胞在葡萄糖和 (或) 其他营养素的刺激下分泌 GLP-1。



GLP-1 在循环中以全长 1-37 aa、N 端缩短的 7-37 aa 和 7-36 amide 等多种形式存在,其中 GLP-1 (7-36) amide 的生物活性最高。GLP-1 极易被机体内无处不在的二肽基肽酶 4 (Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 降解为无活性的 9-36 或 9-37 片段。GLP-1 通过激活 GLP-1R 及其下游信号通路,促进胰岛素合成和分泌、抑制胰高糖素分泌。此外,GLP-1 还可抑制食欲、增加饱腹感、抑制胃酸分泌、延缓胃排空、促进肌肉组织摄取和利用葡萄糖等。有趣的是,在一些未检测到 GLP-1R 表达的器官 (如肝脏) 中,GLP-1 也具有代谢调节作用,如促进肝糖原合成、抑制肝糖原分解,从而降低肝糖输出,发挥降糖效应。GLP-1 的多器官调控效应使其成为糖尿病治疗的热门靶点。

## 1. GLP-1 类药物

以 GLP-1 为基础的药物包括 GLP-1R 激动剂 (GLP-1RA) 和 DPP-4 抑制剂。GLP-1RA 因其降糖疗效好,且具有潜在的心血管和肾脏保护作用、低血糖风险小、减轻或不增加体重等优势,目前已被广泛用于治疗 T2D 患者。此外,在啮齿类动物中,已有明确证据支持 GLP-1 可促进胰岛  $\beta$  细胞增殖、抑制  $\beta$  细胞凋亡、诱导  $\beta$  细胞新生,从而促进  $\beta$  细胞再生。然而,评估人类  $\beta$  细胞数量尚缺少可靠的方法,且人类胰岛与啮齿类动物胰岛之间可能存在种属差异,故 GLP-1RA 促进人类  $\beta$  细胞再生的证据比较有限。新近的离体研究显示,将 GLP-1RA 与双重特异性酪氨酸调节激酶 1A (DYRK1A) 抑制剂联用,可进一步促进正常个体和 T2D 患者胰岛  $\beta$  细胞增殖,提示 GLP-1RA 与 DYRK1A 抑制剂等其他药物的联用可能是重建人类功能性  $\beta$  细胞总量的研发方向。

## 2. 内源性 GLP-1 分泌的临床意义

肠道 L 细胞 GLP-1 分泌还受乙酰胆碱等神经递质及生长抑素、胃泌素等激素的调控。此外,进食顺序和时间、进食速度和频率、间歇性进食等饮食模式也可调节 GLP-1 分泌。运动可刺激肌肉分泌 IL-6,进而促进 GLP-1 分泌。在 Roux-en-Y 胃旁路术后,肠道菌群和胆汁酸代谢的变化可促进 GLP-1 分泌,从而改善血糖稳态。

某些降糖药 (如二甲双胍、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类药物) 被证

下转第 3 版 ▶

## 医学参考报

## 内分泌学专刊

理事长兼总编辑: 巴德年  
社长: 魏海明  
副理事长: 曹雪涛等  
副社长: 吕春雷  
理事会秘书长: 周赞  
副社长: 周赞

社址: 北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403  
邮编: 100055  
总机: 010-63265066  
网址: www.yxckb.com

主编: 郭立新  
副主编: (按姓氏笔画排序)  
杨涛 肖新华 陈莉明 单忠艳 洪天配 秦贵军  
常务编委: (按姓氏笔画排序)  
匡洪宇 向光大 刘静 杜建玲 李玉秀 李全民  
李启富 徐勇 冀京涛 潘琦 薛耀明  
编委: (按姓氏笔画排序)  
王广 王清 王颜刚 叶山东 冉兴无 邝建  
巩纯秀 向菲 刘建英 孙亚东 李军 李红(满)  
李玲 李霞 李冬梅 李益明 杨静 杨丽辉  
肖建中 沈洁 张波 张梅 张俊清 张惠莉  
陆颖理 陈宏 陈开宁 陈树春 周嘉强 赵冬  
袁慧娟 徐向进 徐静 章秋 梁瑜祯 谢晓敏

## 内分泌学专刊第一届青年编辑委员会

主任编委: 郭立新  
副主任编委: 潘琦  
青年编委: (按姓氏笔画排序)  
于珮 王海宁 申晶 权金星 吕朝晖 任路平  
全会标 刘煜 关海霞 沈云峰 张化冰 陈晓平  
武晓泓 林夏鸿 胡吉 侯新国 袁戈恒 袁明霞  
徐玉善 高凌 陶红 鹿斌 蒋升 蔡晓凌  
编辑部主任: 潘琦  
编辑: 张化冰 王海宁 于洋  
学术发展部: 吕朝晖 袁戈恒

## 抗 CD3 单克隆抗体 Teplizumab 预防 1 型糖尿病发生

【据《N Engl J Med》2019 年 8 月报道】题：抗 CD3 单克隆抗体 Teplizumab 在 1 型糖尿病高危亲属中的应用（美国耶鲁大学免疫生物学和内科学系作者 Kevan C. Herold 等）

1 型糖尿病是一种慢性自身免疫性疾病，表现为胰岛  $\beta$  细胞破坏和依赖于外源性胰岛素的治疗。尽管一些干预措施可以延缓 1 型糖尿病患者胰岛素分泌减少，但更好的策略是在 1 型糖尿病诊断前进行临床干预以延缓疾病进展。在遗传易感人群中，1 型糖尿病在发展为明显的高血糖前会经过无症状阶段：第 1 阶段出现糖尿病相关自身抗体，第 2 阶段出现血糖异常。在第 2 阶段，对葡萄糖负荷的代谢反应受损，但糖化血红蛋白水平可保持正常，不需要胰岛素治疗。这些免疫和代谢特征可以识别 1 型糖尿病高危人群，一旦出现高血糖症，就需要胰岛素治疗。既往研究显示，抗 CD3 单克隆抗体，Teplizumab 治疗 1 型糖尿病可减少  $\beta$  细胞功能丧失，即使在 1 型糖尿病诊断 7 年后依然有效。但目前尚不清楚在无症状的第 1 阶段或第 2 阶段干预是否可能改变 1 型糖尿病进展。本临床试验研究了 Teplizumab 治疗能否预防或延缓高危人群 1 型糖尿病的发生。

该研究是 1 项 Teplizumab 随机、双盲、安慰剂对照的 2 期临床试验。研究对象为 1 型糖尿病患者的亲属，这些受试者未诊断糖尿病，但属于糖尿病高风险人群。

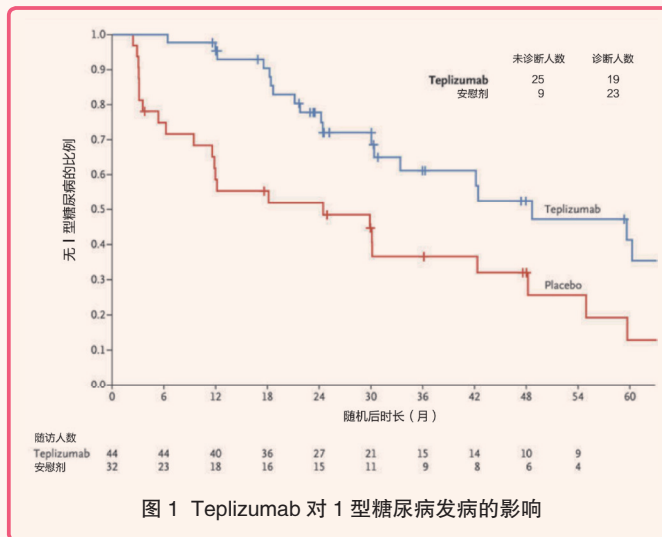


图 1 Teplizumab 对 1 型糖尿病发病的影响

受试者被随机分配到 14 天 Teplizumab 或安慰剂治疗，并通过每 6 个月进行的口服葡萄糖耐量试验确定是否进展为糖尿病。

该研究共纳入 76 名受试者（其中 55 名  $\leq 18$  岁）随机分为 2 组，其中 44 名纳入 Teplizumab 治疗组，32 名纳入安慰剂组。Teplizumab 组诊断 1 型糖尿病的中位时间是 48.4 个月，安慰剂组是 24.4 个月。接受 Teplizumab 治疗的受试者中，有 19 名（43%）被诊断为 1 型糖尿病，而接受安慰剂治疗的受试者中，有 23 名（72%）被诊断为 1 型糖尿病。1 型糖尿病诊断的风险比（Teplizumab vs 安慰剂）为 0.41（95%CI 0.22 ~ 0.78,  $P=0.006$ ）。Teplizumab 组 1 型糖尿病年诊断率为 14.9%，而安慰剂组为 35.9%（图 1）。Teplizumab 的主要不良反应是皮疹和暂时性的淋巴细胞减少。与安慰剂组相比，Teplizumab

组 KLRG1+TIGIT+CD8+ T 细胞更常见。在 HLA-DR3 阴性、HLA-DR4 阳性或抗锌转运体 8 抗体阴性的受试者中，Teplizumab 组诊断为 1 型糖尿病的受试者少于安慰剂组。

该研究结果表明，为期 2 周的 Teplizumab 治疗能够延缓高风险人群进展为 1 型糖尿病。

（北京大学第三医院内分泌科 杨琨 杨进 编译）

## 淋巴结内注射谷氨酸脱羧酶联合维生素 D 补充可保护携带 HLA DR3-DQ2 基因新近发病的 1 型糖尿病患者胰岛功能

【据《Diabetes Care》2019 年 7 月报道】题：淋巴结内注射谷氨酸脱羧酶联合维生素 D 补充治疗新近发病的 1 型糖尿病：一项双盲、随机、安慰剂对照 IIb 期临床试验（瑞典林雪平大学作者 Johnny Ludvigsson 等）

研究表明，即使有限的残余  $\beta$  细胞功能也有助于 1 型糖尿病患者血糖控制，可降低急性和晚期并发症的发生，并降低死亡率。利用自身抗原调节免疫系统是免疫治疗 1 型糖尿病的一种可行手段。免疫系统在 1 型糖尿病经常形成的抗体蛋白之一是谷氨酸脱羧酶（GAD65）自身抗体。GAD65 自身抗体的出现与 HLA DR3-DQ2 单倍型相关。一项荟萃分析显示，携带 HLA DR3-DQ2 单倍型基因的患

者皮下注射 GAD-alum 治疗可剂量依赖性保护  $\beta$  细胞功能。淋巴结内注射可显著改善抗原的免疫效果。因此，这项随机、双盲、安慰剂对照的 II b 期临床试验旨在评估淋巴结内 GAD-alum 注射治疗联合维生素 D 补充对新近发病的 1 型糖尿病患者  $\beta$  细胞功能的保护作用。

该研究共纳入 109 例 1 型糖尿病患者，年龄在 12 ~ 24 岁（ $16.4 \pm 4.1$ ），糖尿病病程为 7 ~ 193 天（ $88.8 \pm 51.4$ ）。受试者血清 GAD65 自身抗体升高，空腹 C 肽  $> 0.12$  nmol/L。受试者按照 1:1 随机分为治疗组和安慰剂对照组，治疗组接受 3 次

下转第 4 版 ▶

### ◀ 上接第 2 版

实可增加内源性 GLP-1 分泌。另有研究显示，钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂达格列净可升高 T2D 患者循环中总 GLP-1 水平。本课题组研究发现，GCCR 单抗可升高 T1D 和 T2D 小鼠循环中和肠道活性 GLP-1 水平。因此，GLP-1 促分泌药物也可能是治疗 T2D 的潜在研发方向。

活性 GLP-1 极易被广泛分布于循环和各个组织的 DPP-4 剪切失活，仅有 10% ~ 15% 的活性 GLP-1 可通过肝脏进入体循环。经典观点认为，胰岛  $\alpha$  细胞主要分泌胰高糖素。近年来，已有多项研究表明，人类和小鼠  $\alpha$  细胞也可分泌 GLP-1，在肥胖、妊娠、胰岛素抵抗、运动等状态下， $\alpha$  细胞分泌 GLP-1 可见增加。此外，与小鼠  $\alpha$  细胞相比，人类  $\alpha$  细胞占比更高，且其与  $\beta$  细胞呈镶嵌排列，与  $\beta$  细胞之间存在更紧密的旁分泌调节。研究证实，在小鼠衰老或高脂饮食等代谢应激下，胰腺局部 GLP-1 产生对  $\beta$  细胞功能维持至关重要。在  $\alpha$  细胞特异性 *Pes1*（编码 *PC1/3*，负责将胰高糖素原剪切为 GLP-1）基因敲除小鼠中，可出现葡萄糖耐量受损，提示  $\alpha$  细胞分泌的 GLP-1 在血糖稳态调节中起重要作用。本课题研究显示，GCCR 单抗治疗 T1D 和 T2D 小鼠后，不仅肠道活性 GLP-1 分泌增加，胰腺组织活性 GLP-1 含量也增加。在离体培养的小鼠原代胰岛中，GCCR 单抗不仅可促进  $\alpha$  细胞分泌 GLP-1，而且可上调胰岛素分泌。此外，在小鼠原代胰岛和  $\alpha$  细胞系的离体实验中，SGLT2 抑制剂达格列净也可显著上调 GLP-1 含量和分泌。上述结果提示，GCCR 单抗和 SGLT2 抑制剂对  $\beta$  细胞的保护作用可能是由胰岛来源的 GLP-1 介导的。

### 四、OXM 与糖尿病和肥胖治疗药物研发

OXM 由胰高糖素原在肠道 L 细胞中被 *PC1/3* 剪切生成，其分子结构包含完整的胰高糖素序列，故可作用于肝脏 GCGR，发挥胰高糖素的生物学作用。此外，OXM 也可激活 GLP-1R，作用于胰岛  $\beta$  细胞、大脑、胃肠道、肌肉等多种器官，从而发挥代谢调控作用。OXM 是天然的 GLP-1R/GCCR 双激动剂，但 OXM 在机体内易被 DPP-4 降解失活，且其对 GCGR 和 GLP-1R 的激活作用远低于天然的胰高

糖素和 GLP-1，故 OXM 难以直接应用于临床。GLP-1R/GCCR 双激动剂的研发策略之一是通过 OXM 结构修饰制备 OXM 类似物，延长其半衰期，其他研发策略还包括制备以胰高糖素、GLP-1（或 exendin-4）为骨架的嵌合肽。平衡 GCGR 与 GLP-1R 激活的比例是研发 GLP-1R/GCCR 双激动剂的关键问题，若某个化合物以激活 GLP-1R 为主，则其降糖效果会更好，但恶心、呕吐等胃肠道不良反应也相应增加；若以 GCGR 激活为主，则减重、改善肝脏脂肪沉积、增加脂肪动员和利用效果更好，但可能会恶化糖代谢。因此，平衡 GLP-1R 与 GCGR 激活的比例就显得非常重要，既要力争使降糖、减重、改善脂肪肝等代谢效应最大化，又要尽量减少不良反应。

目前已有多个 GLP-1R/GCCR 双激动剂进入临床试验阶段。一项 II b 期临床试验显示，Cotadutide 可显著降低 T2D 患者的 HbA1c、体重、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、门冬氨酸氨基转移酶（AST）等，提示其具有降糖、减重、改善脂肪肝等多重代谢益处。尽管如此，GLP-1R/GCCR 双激动剂的疗效和安全性未来需要在 III 期临床试验中加以评估。

### 五、GLP-2 的相关研究进展

GLP-2 可促进肠道生长，改善肠道吸收功能，减少对全胃肠外营养的依赖。2012 年，美国食品药品监督管理局（FDA）批准 GLP2 类似物替度鲁肽用于治疗依赖肠外营养的短肠综合征成人患者。GLP2 本身的降糖作用有限，但有研究显示，GLP1 与 GLP2 的联合治疗可能减轻两者单药应用的不良反应，如 GLP1 引起的恶心和 GLP2 所致的腹部不适。本课题组研究显示，在 T2D 小鼠中，GCCR 单抗治疗不仅可升高血浆 GLP-1 和 GLP-2 水平，还可增加肠道长度和面积，促进肠道生长，提示 GCGR 单抗在短肠综合征患者中具有潜在的研发前景。

### 六、小结与展望

近年来，胰高糖素原衍生肽在治疗糖尿病、肥胖等领域的研究进展受到广泛关注。胰高糖素原衍生肽虽然均由 GCG 基因编码，但却各自具有独特的生物学功能。以 GLP1 为基础的药物目前已广泛应用于临床实践，而 GCGR 拮抗剂、GLP-1R/GCCR 双激动剂等药物则处于早期临床研发阶段，其疗效和安全性尚需进一步评估。

## 闭环胰岛素泵显著改善 1 型糖尿病患者血糖

【据《N Engl J Med》2019 年 10 月报道】题：闭环胰岛素泵控制系统治疗 1 型糖尿病的 6 个月随机多中心试验（美国夏洛茨维尔弗吉尼亚大学糖尿病技术中心作者 S.A. Brown 等）

尽管在糖尿病治疗方面取得长足进展，1 型糖尿病患者获得良好的血糖控制仍然具有挑战性。使用闭环系统（也称为“人工胰腺”）自动化胰岛素输注有可能达到预期的血糖控制目标。目前，一种闭环系统 Medtronic Minimum 670G 已在美国投入商业使用，并且发表了使用闭环胰岛素泵的随机对照试验来评估其疗效和安全性。

在为期 6 个月的多中心随机试验中，1 型糖尿病患者按 2:1 的比例接受闭环系统（闭环组）或传感器增强泵（对照组）治疗。闭环系统由一个泵（t:slim X2 胰岛素泵，采用 Control IQ 技术）和一个连续血糖监测仪（Dexcom G6，

Dexcom）组成。主要研究终点是通过连续血糖监测测量血糖水平在 70 ~ 180 mg/dl (3.9 ~ 10.0 mmol/l) 目标范围内的时间百分比（TIR）。

研究共纳入来自美国 7 个大学临床中心的 168 例 14 岁以上 1 型糖尿病患者（50% 女性，年龄 14 ~ 71 岁，平均 33 岁，糖化血红蛋白水平 5.4% ~

10.6%）。研究包括 2 ~ 8 周导入期，随后患者被随机分配至闭环胰岛素泵系统组（ $n=112$ ）或常规胰岛素泵组（ $n=56$ ）治疗，共持续 26 周。两组患者均于第 2、6、13、26 周进行随访，并于第 1、4、9、17、21 周进行电话联系。所有 168 例患者均完成了试验。

研究结果显示，6 个月内，闭环组 TIR%（均数  $\pm$  SD）从基线时的  $61\% \pm 17\%$  增加到  $71\% \pm 12\%$ ，而对照组保持不变，为  $59\% \pm 14\%$ （调整后的平均差值，11%，95%CI，9% ~ 14%； $P < 0.001$ ）。关于次要结局 [血糖水平  $> 180$  mg/dl 的时间百分比、平均血糖水平、糖化血红蛋白水平及血糖水平  $< 70$  mg/dl 或  $< 54$  mg/dl (3.0 mmol/l) 的时间百分比] 闭环系统组均优于对照组，差异有统计学意义。血糖水平低于 70 mg/dl 的时间百分比的平均差（闭环减去对照）为  $-0.88\%$  (95%CI  $-1.19$

$-0.57$ ； $P < 0.001$ )。6 个月后糖化血红蛋白水平的平均校正差值为  $-0.33\%$  (95%CI  $-0.53$  ~  $-0.13$ ； $P=0.001$ )。在 6 个月内，闭环组系统处于闭环模式的比例为 90% (95%CI 86% ~ 94%)。两组均未发生严重低血糖事件，闭环组发生 1 例糖尿病酮症酸中毒。

在整个试验过程中，使用闭环系统的患者的糖化血红蛋白水平有所改善，而单独使用胰岛素泵和连续血糖监测仪的患者的糖化血红蛋白水平保持不变。与闭环系统相关的改善血糖效应在白天和夜间均可观察到，并且在夜间的后半段尤为显著。与闭环控制相关的血糖改善在试验的第 1 个月就显现，并持续 6 个月。综合以上结果，与传感器增强泵相比，在 6 个月的时间内，闭环系统血糖控制更佳。

（北京大学第三医院内分泌科 杨琨 杨进 编译）

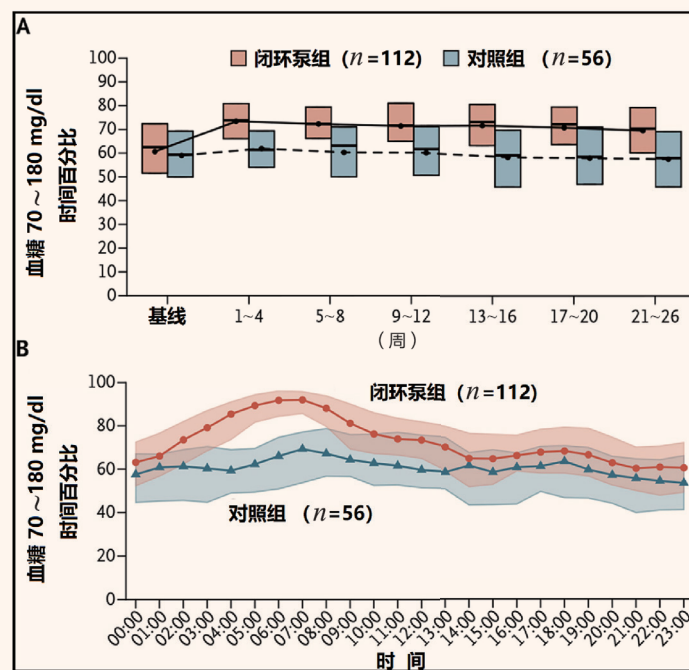


图 1 血糖水平在目标范围内的时间百分比

## 混合闭环系统改善成年 1 型糖尿病患者血糖

【据《Diabetes Care》2020 年 12 月报道】题：在成年 1 型糖尿病患者中利用指尖血糖监测比较混合闭环系统和手动胰岛素输注治疗 6 个月的效果：一项随机对照试验（澳大利亚墨尔本大学医学系作者 Sybil A. McAuley 等）

每日多次胰岛素注射（MDI）或持续皮下胰岛素输注（泵）强化胰岛素治疗是当前 1 型糖尿病管理的主要手段。然而，通过自我调整胰岛素剂量来维持最佳血糖仍然具有挑战性，仅少数 1 型糖尿病患者能够达到推荐的血糖管理目标。结合实时血糖监测（CGMS）的自动胰岛素输注闭环系统与

有助于解决这些挑战。混合闭环系统包括自动基础胰岛素输注和患者自我调整的大剂量组分。尽管认识到心理和认知因素可能影响血糖，增加糖尿病带来的心理负担且与血糖异常之间存在关联，但迄今为止，关于闭环混合系统的研究几乎完全集中于代谢结局，缺乏心理和认知因素的研究。因此，如果混合闭环系统除了改善血糖外，还能显著降低 1 型糖尿病患者的心理和认知负担，则混合闭环系统将有更多的益处。

这个 26 周的随机对照试验，比较混合闭环系统与常规护理（通过 MDI 或泵手动确定

胰岛素输注，无须实时 CGM）的疗效。主要的研究终点是在研究结束前最后 3 周内 CGM 显示的葡萄糖目标范围内时间（TIR；70 ~ 180 mg/dl）。次要研究终点包括，心理社会测量（糖尿病治疗满意度 [糖尿病治疗满意度问卷 (DTSQs)]、糖尿病困扰 [糖尿病问题领域量表 (PAYED)]、糖尿病特异性积极幸福感 [W-BQ28 的四项子量表] 和糖尿病特异性生活质量 [糖尿病状况的 DAWN2 影响 (DIDP)]，认知功能 [前瞻性和回顾性记忆问卷 (PRMQ)] 及主观睡眠质量 [匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI)]。

共纳入 120 例 1 型糖尿病患者，被随机分配到混合闭环系统组（ $n=61$ ）或对照组（ $n=59$ ）。基线平均年龄为  $44.2 \pm 11.7$  岁，HbA1c 为  $7.4\% \pm 0.9\%$  ( $57 \pm 10$  mmol/mol)，53% 为女性，51% 使用 MDI。26 周后，混合闭环系统组 TIR 从基线的  $55\% \pm 13\%$  增加到  $70\% \pm 10\%$ 。而对照组 TIR 无明显变化，基线为  $55\% \pm 12\%$ ，26 周为  $55\% \pm 13\%$ （两组差异为 15%，95%CI 11 ~ 19， $P < 0.0001$ ）。混合闭环系统组 HbA1c 更低，[两组差异为  $-0.4\%$  ( $-0.6$  ~  $-0.2$ )， $-4$  mmol/mol [ $-7$  ~  $-2$ ]， $P < 0.0001$ ]，并且糖尿病特异性的积极幸福指数更高（两组差异 1.2，

95%CI 0.4 ~ 1.9， $P < 0.0048$ ）。而糖尿病患者的痛苦程度、感知睡眠质量或认知能力均未恶化。混合闭环系统组和对照组分别发生 17 例（9 例器械相关）和 13 例严重不良事件。

本研究显示，在成年 1 型糖尿病患者中，与持续自我调整胰岛素剂量和自我监测血糖的患者相比，26 周的混合闭环系统改善了 TIR、HbA1c 和患者对糖尿病管理的满意度。因此，对于全球大多数 1 型糖尿病患者，本试验证明混合闭环系统是可行、可接受的，并且对患者是有利的。

（北京大学第三医院内分泌科 杨琨 杨进 编译）

### 上接第 3 版

淋巴管内注射（每次注射间隔 1 个月），每次注射  $4 \mu\text{g}$  GAD-alum，基线维生素 D 水平小于 40 ng/ml 者口服维生素 D（每日 2000 IU，共 120 天）；安慰剂对照组按同样方法注射和口服相应安慰剂。主要的研究终点是治疗 15 个月后混合餐耐量试验 C 肽曲线下平均面积自基线的变化值。

该研究在全分析集中未达到主要治疗终点，治疗组和安慰剂组血清 C 肽曲线下面积没有差异（治疗效果比 1.091，95%CI 0.845 ~ 1.408， $P=0.5009$ ）。但是，在预先制定携带 HLA DR3-DQ2 单倍型基因的亚组患者（定义为 DRB1\*03，DQB1\*02:01）中，与安慰剂组患者（ $n=17$ ）相比，治疗组（ $n=29$ ）接受 GAD-alum 治疗 15 个月后，血清 C 肽的曲线下面积更大（治疗效果比 1.557，95%CI 1.126 ~ 2.153， $P=0.0078$ ）。更高比例的携带 HLA DR3-DQ2 单倍型基因治疗组患者处于部分缓解状态（IDAA1c  $\leq 9$ ，治疗组 78.6%，95%CI 59.0 ~ 91.7；安慰剂

组 40%，95%CI 16.3 ~ 67.7， $P=0.0310$ ），并保持最大刺激 C 肽  $> 0.2$  nmol/L（治疗组 96.6%，95%CI 82.2 ~ 99.9；安慰剂组 70.6%，95%CI，44.0 ~ 89.7， $P=0.0284$ ），以及 15 个月时混合餐刺激 90 分钟 C 肽  $> 0.2$  nmol/L（治疗组 96.6%，95%CI 82.2 ~ 99.9；安慰剂组 64.7%，95%CI 38.3 ~ 85.8， $P=0.0086$ ）。在第 15 个月，携带 HLA DR3-DQ2 单倍型基因治疗组患者目标范围内血糖的时间平均每天 18.6 小时，而安慰剂组为每天 14.8 小时，有升高趋势（ $P=0.1488$ ）。该研究报告了轻微的注射部位不良反应。

淋巴管内注射 GAD-alum 是一种简单的、耐受性良好的治疗方法，与补充维生素 D 一起似乎可以保护新近发病的携带 HLA DR3-DQ2 单倍型基因的 1 型糖尿病患者胰岛细胞功能。这是一种采用精准医学方法对 1 型糖尿病进行疾病治疗的改良方案。

（北京大学第三医院内分泌科 杨琨 杨进 编译）

## 胰岛内存在成体干细胞, 可建立胰岛类器官并在体外长期扩增

【据《Cell》2020年3月报道】题: Procr+ 祖细胞来源的胰岛类器官的长期扩增(中国科学院生物化学与细胞生物学研究所作者 Daisong Wang 等)

胰岛β细胞是人类及几乎所有其他脊椎动物中唯一产生胰岛素的细胞。1型糖尿病患者β细胞功能丧失, 需要终生使用胰岛素替代治疗。胰岛和全胰腺移植可通过补充β细胞恢复葡萄糖稳态, 但由于供体来源的严重不足极大限制了这种方法的普及。除了使用基于胚胎干细胞(ESCs)/诱导多能干细胞(iPSCs)的技术产生可移植β细胞外, 人们还研究了直接来源于组织的类器官。但是, 成年的胰岛中是否存在干细胞一直饱受争议。因此, 发现并鉴定胰岛干细胞是培养功能性胰岛类器官的先决条件。

本研究通过对成年小鼠胰岛进行单细胞RNA测序(scRNA-seq)分析, 发现了

一种与所有其他已知细胞群不同的细胞簇, 其具有上皮-间质转化的特性, 并特异性表达蛋白C受体(Procr)。为明确这群细胞的分布及特性, 研究人员构建了Procr报告基因小鼠(Procr-mGFP-2A-LacZ)进一步确认了这群Procr+细胞不表达成熟胰岛细胞的分子标志物, 与其他已知的胰岛分化细胞截然不同, 可能处于未分化的状态。通过谱系示踪小鼠(Procr-CreERT2; Rosa26-confetti)实验, 发现Procr+细胞在体内可分化形成胰岛的全部细胞类型。通过以上实验证实这群Procr+细胞是胰岛中的成体干细胞。

接下来, 作者研究了Procr+胰岛细胞能否作为体外培养的新β细胞的细胞来源。研究人员建立了一种Procr+胰岛干细胞与血管细胞共培养的3D培养体系, 成功获得有功能的胰岛类器官。这种在体外构建的类器官包含胰岛所有的细

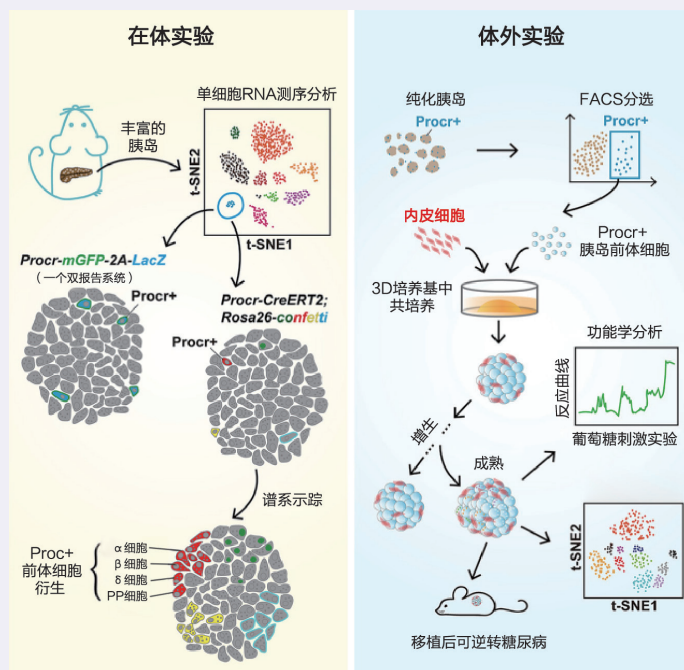


图1 研究摘要示意图

成年胰腺中存在Procr+祖细胞谱系, 其可产生胰岛所有的4种内分泌细胞, 并可诱导培养成含有成熟β细胞的功能性胰岛类器官, 在移植后可逆转小鼠的糖尿病

胞类型, 在功能、形态、大小、结构及转录组都与真正的小鼠胰岛有很大的相似性, 葡萄糖刺激后第28天类器官中胰岛素

表达达到与新鲜分离胰岛相当的水平。这种胰岛类器官能够在体外培养传代20代以上, 每次传代保持3~7倍的细胞数

目增长。为了进一步测试这些长期培养的类器官功能, 将其移植到STZ诱导的糖尿病小鼠模型体内(肾包膜), 类器官移植组表现出与新鲜胰岛移植组类似的降糖效果, 通过肾切除术移除移植肾导致血糖突然升高, 证实功能性β细胞存在于肾移植中。移植后1个月和4个月取移植器官样细胞进行分析。检测到所有4种内分泌细胞类型, 用scRNA-seq进一步分析这些细胞的特性, 显示移植细胞在体内成熟后, 与原代内分泌细胞基因表达类似。

综上所述, 本研究在成年小鼠胰腺中鉴定了一种新的内分泌祖细胞, 并建立了体外诱导和长期扩增胰岛类器官的方法。为1型糖尿病的治疗, 为在体外获得大量有功能的胰岛β细胞, 提供了理论和技术的支持。

(北京大学第三医院内分泌科 杨琨 魏蕊 编译)

## 钙通道阻滞剂维拉帕米改善1型糖尿病患者胰岛β细胞功能及稳定血糖

【据《Nat Commun》2022年3月报道】题: 钙通道阻滞剂维拉帕米改善1型糖尿病患者胰岛β细胞功能及稳定血糖(美国阿拉巴马大学伯明翰分校作者 Xu Guanlan 等)

迄今为止, 1型糖尿病(T1D)的治疗主要依赖于每日多次皮下胰岛素注射或持续皮下胰岛素输注, 尚无有效的口服降糖药物可以改善T1D患者的胰岛β细胞功能及血糖水平。2018年8月的Nature Medicine和2022年3月的Nature Communications杂志先后报道了Anath Shalev研究团队使用钙通道阻滞剂维拉帕米治疗成人T1D的小型随机对照试验结果及其潜在机制研究, 该研究为口服药物治疗T1D带来了新的希望。

该团队在早期的动物实验中证实, 维拉帕米可以通过降低糖尿病小鼠体内硫氧还原蛋白相互作用蛋白(TXNIP)的表达显著减少胰岛β细胞凋亡, 从而改善其血糖水平。此外, 回顾队列研究提示, 使用维拉帕米降压治疗的高血压患者的2型糖尿病发生风险较匹配对照组高血压患者

显著降低。

在此基础上, 该团队开展了一项随机、双盲、安慰剂对照II期临床试验, 共纳入24例18~44岁的新发T1D(在入组前3个月内确诊)受试者, 进行了为期12个月的干预和随访。试验中全部受试者均接受标准的胰岛素治疗, 干预组(11例)同时接受口服维拉帕米治疗, 起始剂量120 mg/d, 逐渐滴定至最大剂量360 mg/d, 对照组(13例)同时接受口服安慰剂治疗。研究的主要终点为β细胞功能的变化, 分别在基线、3个月和12个月时进行混合餐刺激的C肽释放试验, 计算其曲线下面积评估受试者β细胞功能的变化(图1)。

研究结果显示, 维拉帕米干预组3个月、12个月时的C肽水平及C肽释放试验曲线下面积均显著高于安慰剂对照组。在次要终点方面, 至随访12个月时, 维拉帕米干预组受试者的全天胰岛素总量减少, 而安慰剂对照组则明显增加( $P=0.036$ )(图2); 随访期间, 两组受试者的糖化血红蛋白水平均维持在6%~7%, 没

有显著差异; 更值得注意的是, 随访期间维拉帕米干预组的低血糖事件数量显著少于安慰剂对照组( $P=0.04$ )。在安全性方面, 与安慰剂对照组相比, 维拉帕米干预组受试者的血压没有明显降低, 心率和心电图也没有明显异常。

在随后的试验中, 维拉帕米干预组9例受试者(5例继续服用维拉帕米, 4例停用)和安慰剂对照组6名受试

者继续接受随访直至第二年结束。结果显示, 至随访第二年结束时, 继续服用维拉帕米的受试者中, 维拉帕米治疗带来的胰岛β细胞功能改善、全天胰岛素总量减少及血糖水平改善等获益仍然非常显著, 而在12个月时停用维拉帕米的受试者则与安慰剂对照组受试者相似。同时, 采用蛋白质组学、转录组学等方法对维拉帕米治疗的作用机制进

行探讨发现, 口服维拉帕米受试者的血清嗜铬粒蛋白A(CHGA)水平、T滤泡辅助细胞的炎症标志物(包括人趋化因子C-X-C-基元受体5、白细胞介素21等)水平较显著下降, 与健康对照个体接近; 而在人类胰岛组织中, 维拉帕米也可以调节胰岛抗氧化、抗凋亡和免疫调节基因表达谱。因与胰岛β细胞功能变化有良好相关性, 血清CHGA水平可能是临床实践中监测T1D患者胰岛β细胞功能的简易而有效的指标。

总之, 上述研究提示, 维拉帕米带来的CHGA水平降低可能有助于调控T1D相关的自身免疫紊乱, 逆转T1D的特异性T细胞变化, 从而改善β细胞功能、减少胰岛素用量及维持血糖稳定。这可能是首个在T1D成年患者中证实能改善胰岛β细胞功能的口服药物。该研究团队已着手开展大型临床试验[Ver-A-T1D(NCT04545151)和CLVer(NCT04233034)]对上述结果进行进一步验证。

(北京大学第三医院内分泌科 杨进 魏蕊 编译)

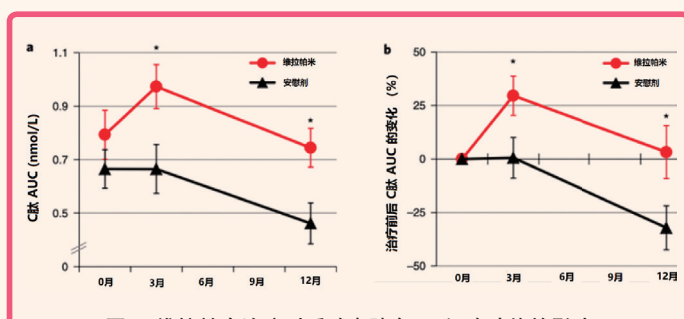


图1 维拉帕米治疗对受试者胰岛β细胞功能的影响

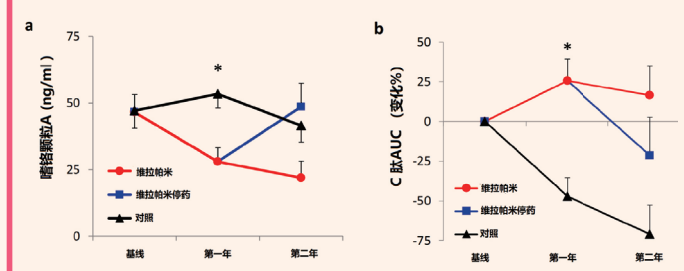


图2 维拉帕米治疗对受试者CHGA水平和胰岛β细胞功能的影响

## 功能性垂体促性腺激素瘤 2 例报道

北京大学第三医院内分泌科 张晶晶 田勃 王海宁

## 病例 1

患者女性,31岁,主因“婚后1年未避孕未孕”于2006年9月14日于北京大学第三医院生殖中心就诊。患者13岁初潮,月经7/28~40天,量中。不孕症史1年,5个月前因月经淋漓不净于外院超声提示右侧卵巢囊肿,2个月前因双侧卵巢多发囊肿行腹腔镜下探查术,术中可见双侧卵巢多发囊性改变、左卵巢表面局部紫蓝色结节直径1cm,术中行左卵巢子宫内异位病灶剔除术+右卵巢活检小部分切除术+通液术,术中通液双侧输卵管通畅。术后病理示左卵巢符合子宫内异位小囊肿、右卵巢卵泡膜囊肿、部分卵泡纤维瘤形成。患者偶有头痛,无视野缺损。检验检查:2006年9月14日(月经第4天):泌乳素(PRL)24.4 ng/ml(1.9~25),卵泡刺激素(FSH)9.86 U/L(2.8~11.3),黄体生成素(LH)0.6 U/L(1.1~11.6),雌二醇(E<sub>2</sub>)<73.4 pmol/L(56~469),睾酮(T)1.42 nmol/L(0~2.53),雄烯二酮6.3 nmol/L(1.0~11.5)。阴式超声:右卵巢:3.3 cm×2.7 cm,其内探及2.6 cm×2.4 cm的无回声,周边见4个小卵泡;左卵巢:3.7 cm×2.0 cm,内探及1.9 cm×1.8 cm的无回声,周边见5个小卵泡。2007年9月12日行阴式B超引导下双卵巢囊肿穿刺术,术中穿出囊肿液淡黄色约20 ml,囊液病理:可见少量散在分布的细胞,核染色质均匀,似可见核仁,部分可见少量嗜酸性胞质,形态不符合上皮来源细胞,考虑为颗粒细胞或卵泡膜细胞,除外卵巢肿瘤。患者卵巢多卵泡发育,呈多个大囊肿样改变,反复卵巢囊肿手术史,LH一直处于低水平(0.31~0.6 nmol/L),无高雄,不支持PCOS诊断,为除外垂体FSH瘤,行垂体增强磁共振成像(MRI):蝶鞍扩大,其内可见椭圆形等T1稍长T2信号,约14 mm×22 mm×20 mm,增强扫描病灶明显均匀强化,视交叉受压上抬,垂体柄左侧偏移,向两侧侵及海绵窦,右侧颈内动脉受压移位,考虑为垂体瘤。2007年11月12日于外院神经外科行垂体瘤切除术。术后病理:垂体腺瘤,FSH(+),促甲状腺素(TSH)、生长激素(GH)、

促肾上腺皮质激素(ACTH)、LH、PRL均阴性。2007年12月28日(月经第9天)查PRL 7.43 ng/ml,FSH 3.12 u/L,LH 2.95 u/L,E<sub>2</sub> 639 pmol/L。卵巢大小逐渐恢复正常,排卵恢复。2008年早孕期胚胎停育,2009年再次监测排卵+指导同房后怀孕并足月分娩一个健康男婴,随访至今无肿瘤复发。

## 病例 2

患者男性,38岁,主因“右眼视力下降3月余,垂体瘤术后3周”于2021年10月20日于北京大学第三医院内分泌科就诊。患者3月余前无明显诱因出现右眼视力下降,偶伴右眼肿胀感及头痛,无乏力、多尿,于我院眼科就诊查右眼视力0.12,左眼视力1.0,视觉诱发电位示右眼各波振幅下降、左眼P100潜伏时间明显延长,建议神经科就诊。颅脑MRI示鞍区扩大,鞍底下陷,鞍区内见类圆形混杂长T1长T2信号影,约4.3 cm×3.0 cm×3.9 cm,病灶内见斑片状、囊状长T2信号影,垂体结构显示不清,视交叉受压上抬,右侧颈内动脉包绕推挤,左侧颈内动脉内侧缘与病变关系密切,考虑垂体瘤可能。查PRL 22.7 ng/ml,FSH 32.9 U/L,LH 1.58 U/L,T 2.43 ng/ml(1.6~7.26),ACTH 15 pg/ml,皮质醇48.1 nmol/L(50~250),GH 0.108 ng/ml,胰岛素样生长因子-1(IGF-1)77.2 ng/ml(109~234),甲功正常,血钠(Na)130.4 mmol/L,血钾(K)4.01 mmol/L。于2021年9月28日天坛医院神经外科行垂体腺瘤切除术,术后病理示垂体腺瘤,LH散在阳性,FSH少量阳性,ACTH、TSH、PRL、GH均阴性。术后予泼尼松5 mg QD,优甲乐50 μg QD。体格检查:乳晕颜色无加深及变浅,腋毛存在。患者于我院规律随访,监测垂体功能恢复情况,泼尼松及优甲乐逐渐减量,并于2022年2月10日停用所有药物,2022年3月24日复查PRL 8.28 ng/ml,FSH 4.45 U/L(0.7~11.1),LH 2.51 U/L(0.8~7.6),T 12.9 nmol/L,ACTH 40.1 pg/ml(7.2~63.3),皮质醇16 μg/dl(5~25),GH 0.15 ng/ml,IGF-1 79.5 ng/ml(63~223),甲功正常,葡萄糖5.1 mmol/L,Na 138 mmol/L,K 3.78 mmol/L。

## 分析与讨论

垂体促性腺激素瘤表现为FSH、LH和(或)其亚单位的免疫组织化学阳性,在垂体腺瘤中相对常见,占垂体大腺瘤的25%~35%,占垂体无功能瘤的43%~64%。促性腺激素瘤多为无功能瘤,只有少数是分泌生物活性促性腺激素的功能性促性腺激素瘤(FGA)。临床上FGA很少见,相关数据依赖于个案报道或小样本的病例系列,其确切患病率尚不清楚,据估计占所有垂体腺瘤1%以下。FGA能以生物活性形式分泌LH和FSH,最常分泌FSH,较少同时分泌FSH和LH,单独分泌LH罕见。

育龄女性患者平均诊断年龄为31.9岁(10~47岁),其中20~40岁占81.5%。因其分泌的促性腺激素种类不同,临床表现存在差异。分泌FSH为主的FGA主要表现为闭经、月经稀发、月经过多、经间期出血、月经不规律和不孕,女童表现为同性性早熟史。FSH水平正常上限或略有升高,但可导致自发性卵巢过度刺激综合征(OHSS),E<sub>2</sub>水平升高,常见LH水平降低,LH降低的原因是腺瘤的占位效应或雌激素的负反馈作用。盆腔超声多表现为双侧卵巢多囊性增大,可引起腹胀或腹痛,甚至有个别患者出现附件扭转并引起急腹症症状,56.7%的患者至少接受过一次卵巢手术。高雄激素的改变应与卵巢肿瘤鉴别,卵巢肿瘤高雄激素常伴FSH和LH降低与FGA不同。在所有育龄女性FGA中,82.1%出现高泌乳素血症,32.3%有溢乳,可能为高雄激素继发或肿瘤压迫垂体柄所致。颅内占位效应表现为头痛、视物障碍,见于约25%的患者。在绝经后女性中,因为促性腺激素水平已经很高,并且绝经后卵巢无法刺激产生卵泡或E<sub>2</sub>,难以诊断FGA。

在男性患者中,FGA更为罕见。主要表现为颅内占位效应,部分患者可出现性腺功能减退和双侧睾丸增大。在目前报道的男性FGA患者中,FSH水平均升高,LH和T可以下降、正常或增高,PRL水平正常或升高,性腺超声正常或提示阴囊及睾丸增大,性质为非囊性及实性肿块样肿大。对于无阴囊增大,合并T下降的男性患者,应当与高促性腺激素性腺功能减退鉴别。

FGA的诊断主要依靠垂体MRI,通常显示为大腺瘤,占89.2%,平均直径为19 mm(7~61 mm),肿瘤大小与促性腺激素水平并不一致。

经蝶窦垂体腺瘤切除术是FGA的首选治疗方法。在接受垂体手术的患者中,77.8%的患者肿瘤完全切除,术后症状缓解、卵巢体积缩小、激素水平正常化,未次随访无复发表现,大多数有生育需求的育龄期女性术后成功怀孕。然而,垂体腺瘤没有明显的包膜,很难掌握肿瘤切除的范围,且由于海绵窦的受累,完全切除有时很难实现。17.5%的患者因肿瘤残留或复发而接受放疗、二次或多次手术治疗。个别患者虽有术后肿瘤残留,但性激素水平恢复正常并成功受孕。1例术后肿瘤残留患者行双侧卵巢切除术以缓解OHSS症状。

无法完全切除肿瘤的患者可以考虑放射治疗,其在肿瘤控制和激素正常化方面均有效。放射治疗可能导致垂体功能减退,从而影响生殖内分泌轴的完整性。由于放疗后垂体功能减退的风险通常是剂量依赖性的,如果残留肿瘤远离垂体(例如海

绵窦内),则可以更安全地进行。

合并高泌乳素血症的患者,使用多巴胺受体激动剂(如溴隐亭和卡麦角林)可以使PRL降至正常范围,部分女性患者促性腺激素、E<sub>2</sub>水平下降,卵巢缩小,月经改善,并能自然妊娠和成功分娩,然而,垂体腺瘤无法缩小。尽管促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂在一定程度上对FGA的诊断有价值,但不建议将其用于FGA患者。它们可能导致E<sub>2</sub>和促性腺激素水平升高,并进一步导致卵巢囊肿增大或OHSS症状加重,甚至可能导致垂体腺瘤增大及垂体卒中。GnRH拮抗剂可能对部分患者有效。在一些研究中,GnRH拮抗剂虽未使FSH水平下降,但患者E<sub>2</sub>水平改善、卵巢体积缩小。关于生长抑素类似物治疗的证据很少,它们可能有助于激素水平改善和减小肿瘤大小,因为在术后使用生长抑素类似物的患者中观察到垂体腺瘤体积的缩小,但患者同时使用了其他干预措施,因此这类药物的疗效尚不明确。因为药物治疗仅为个案报道,缺乏循证医学证据,具体疗效不明确,仅部分可能对改善症状及激素水平有效,但不能控制肿瘤生长,故药物治疗目前不作为首选治疗方案。

本文报道两例FGA患者,男女各1例,均以FSH升高为主,女性表现为月经不调、不孕、反复发作的卵巢囊肿,并多次进行卵巢手术;男性表现为颅内占位症状、垂体功能减退。女性患者FSH正常,但LH极低,E<sub>2</sub>、PRL正常;男性患者FSH升高,LH及T降低,PRL轻度升高。MRI均示垂体大腺瘤。两例患者均行垂体肿瘤切除术,术后病理及免疫组织化学检查确诊为FGA。术后女性患者成功受孕及分娩,随访15年无肿瘤复发;男性患者垂体功能恢复正常。

综上所述,FGA症状隐匿,发病率低,临床医生对该病认识不足,容易导致误诊和漏诊,超过一半的女性患者进行了卵巢手术以排除卵巢肿瘤,这些手术对于患者的卵巢功能不利。尽管因附件扭转而进行的手术不可避免,提高对FGA这种罕见疾病的认识有助于避免不必要的手术。育龄女性的FGA患者以反复发作的卵巢囊肿、月经不调和不孕为主要表现,成年男性的FGA则以性腺功能减退、双侧睾丸增大为主要表现,青春期前儿童主要表现为同性性早熟。在FGA中,大部分是单纯FSH瘤,表现为FSH升高,而LH则下降。无论男女,均表现有FSH/LH比值升高、性激素水平正常或升高;也可同时产生FSH和LH,此时FSH和LH水平可正常或升高,性激素水平可以很高;极少数患者为单纯LH瘤,表现为LH升高,而FSH则正常或下降,性激素水平正常或升高,通常无OHSS的表现。当临床中遇到此类患者,应警惕FGA可能,尤其当患者出现轻度高泌乳素血症或颅内占位症状时,应及时行垂体MRI以明确诊断,避免不必要的腹部手术。在不孕症女性治疗中也应特别关注,FGA的不孕症女性,使用GnRH促排卵治疗可导致OHSS,并有诱发腺瘤出血的风险。FGA的最终诊断取决于病理、免疫组织化学检查和术后症状的改善。由于报道病例稀少,目前对于FGA,手术切除是首选治疗,术后应长期随访促性腺激素和性激素水平及垂体MRI,警惕肿瘤残留及复发,对于术后促性腺激素正常患者有望恢复垂体功能及生育能力。

## 2例17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症女性助孕分娩报道

北京大学第三医院内分泌科 刘 焯 王海宁

17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症是先天性肾上腺皮质增生症的少见类型,该病因性激素合成障碍导致性发育异常、生育困难。随着近年来诊疗经验的丰富和辅助生育技术的发展,已有17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症女性经多学科联合治疗实现了生育愿望。本文报道我院2例17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症女性的诊疗和助孕经过并讨论分析,以期更深刻理解该疾病的病理机制、改善女性患者的生殖健康。

### 病例1

**病史:**患者女性,34岁,主因“月经初潮迟发,不孕7年”来诊。患者足月顺产,13岁乳房发育,18岁月经初潮,周期28~35天,5天干净。7年前结婚,夫妻生活正常,未避孕、未妊娠。4年前就诊外院,行腹腔镜下左侧卵巢囊肿剥除术+盆腔粘连松解术。3年前外院测卵泡期孕酮升高,17羟孕酮、皮质醇和ACTH未见异常(具体数据不详);予地塞米松0.75 mg qn 孕酮曾正常,行辅助生育获得胚胎4枚,停地塞米松胚胎移植共2次未妊娠。既往史家族史:同胞姐姐1人自然生育,父母非近亲结婚。查体:BP 113/69 mmHg,身高170 cm(符合遗传身高),体重71 kg。皮肤黏膜无色素沉着。乳房Tanner V期,女性外阴Tanner II期,无腋毛。

**辅助检查:**血钾3.62 mmol/L。染色体核型46,XX。卵泡期性激素:孕酮10.9 nmol/L,雌二醇233 pmol/L,促卵泡生成素9.52 U/L,黄体生成素8.86 U/L,17羟孕酮0.87 ng/dl,余性激素无异常。皮质醇和ACTH水平及节律正常。立位RAAS醛固酮正常,血管紧张素轻度降低。ACTH兴奋试验各激素峰值:皮质醇14.2 ug/dl,17羟孕酮1.41 ng/dl。小剂量地塞米松抑制试验后皮质醇<1 ug/dl,17羟孕酮0.58 ng/dl、孕酮4.61 nmol/L。妇科超声:子宫大小正常,右卵巢卵泡探及不满意,其内见2个囊肿(大者2.6 cm×1.2 cm),左卵巢内见8~9个小卵泡。双侧肾上腺影像评估未见异常。送检基因检测:CYP17A1基因复合杂合突变,均为已报道致病突变。结合患者临床表现及父母基因验证,诊断46XX,先天性肾上腺皮质增生症,17 $\alpha$ 羟化酶缺陷症。

**治疗:**予地塞米松0.375 mg qd 早/0.75 mg qn,1个月后复查孕酮4.29 nmol/L。使用亮丙瑞林微球治疗2个月后复查孕酮<0.64 nmol/L,其后促排卵体外受精获得优质胚胎6枚冻存。继续地塞米松+亮丙瑞林微球+芬吗通治疗1个月后复查孕酮2.47 nmol/L,行冷冻胚胎移植(FET)2枚同时予雌孕激素支持,移植后32天超声确定单胎妊娠可见胎心胎芽,遂停用地塞米松。此后规律产检,孕期诊断妊娠期高血压和GDM,经拉贝洛尔和生活方式控制血糖、血压达标。孕38周足月剖宫产分娩1健康男婴(出生体重2.94 kg,外生殖器无异常),剖宫产术日预防性予静脉氯化可的松50 mg q12h,次日停用。随访至今患者未再用药血压、电解质正常,儿子2岁体健、生长发育同同龄人。

### 病例2

**病史:**患者女性,24岁,主因“月经紊乱12年,发现血压升高5年,不孕3年”来诊。患者足月顺产,10岁乳房发育,12岁月经初潮,周期1~3个月,7~30天干净。19岁体检时发现血压190/140 mmHg,血钾3.3 mmol/L。就诊外院行继发性高血压评估、染色体核型和基因检测,确诊“46XX,先天性肾上腺皮质增生症,17 $\alpha$ -羟化酶缺乏症”。予地塞米松0.75 mg qn,拜新同30 mg qd,规律用药血压、电解质正常,月经周期同前,7天干净。3年前患者结婚后各孕,监测卵泡期孕酮持续升高(20~52 nmol/L),多次调整地塞米松剂量(最大0.75 mg q6h),复查卵泡期孕酮波动于7.4~46.2 nmol/L,并出现满月脸、皮肤紫纹、体重增加10 kg,后地塞米松逐渐恢复至0.75 mg qn至今。期间夫妻生活正常,未避孕、未妊娠。既往史家族史:同胞1兄、1妹均确诊17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症,1弟发育正常,父母非近亲结婚。查体:血压130/85 mmHg,身高163 cm(符合遗传身高),体重70 kg。皮肤黏膜无色素沉着,腹部可见陈旧紫纹。乳房Tanner IV期,女性外阴Tanner I期,无腋毛。

**检查:**血钾3.79 mmol/L。卵泡期性激素:孕酮31 nmol/L,雌二醇279 pmol/L,促卵泡生成素3.81 u/L,黄体生成素7.08 u/L,余性激素无明显异常。立位RAAS醛固酮和血管紧张素正常。8 am血皮质醇6.3 ug/dl,ACTH<1 pg/ml。妇科超声:子宫小于正常(3.9 cm×2.7 cm×2.1 cm),双侧卵巢可探及0.2~0.9 cm卵泡3~4个,左卵巢多个囊肿(较大者4 cm×2.8 cm)。双侧肾上腺核磁、超声心动图未见异常。

患者先天性肾上腺皮质增生症,17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症诊断明确。予地塞米松0.375 mg 早+0.75 mg 睡前,1个月后复查卵泡期孕酮9.6 nmol/L。予亮丙瑞林微球治疗2个月,复查孕酮0.77 nmol/L,促排卵体外受精获得优质胚胎6枚冻存。此后地塞米松0.75 mg qn 联合芬吗通治疗4个月,复查卵泡期孕酮1.3 nmol/L,子宫较前增大,遂行FET移植2枚胚胎同时予雌孕激素支持,移植后第23天盆腔超声见孕囊1个,停地塞米松改为泼尼松2.5 mg qd 早/5 mg qn,移植第30天超声见胎心胎芽,患者返当地产检。孕8周血压130~135/80~90 mmHg,泼尼松减量至5 mg qn,联合拉贝洛尔监测血压、电解质正常。孕26周诊断GDM,饮食控制血糖达标。孕34周患

者无诱因血压突然升高170/90 mmHg伴头晕,当地产科急诊行剖宫产分娩1男婴(出生体重2.15 kg,外生殖器无异常,新生儿肺炎)。剖宫产术日予静脉氯化可的松50 mg q8h,分娩后逐渐停用改为泼尼松5 mg qn,拜新同30 mg qd,监测血压、电解质正常。随访至今,产后半年患者血压、电解质正常,儿子6个月龄生长发育同同龄人。

**讨论:**先天性肾上腺皮质增生症是一组由肾上腺皮质类固醇合成通路催化酶的功能缺陷,引起以皮质类固醇合成障碍为主的常染色体隐性遗传性疾病。17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症是其中的少见类型,国外报道发病率约为1:50 000。该病由于CYP17A1等位基因纯合或复合杂合突变,导致17 $\alpha$ 羟化酶/17,20碳链裂解酶功能完全或部分性丧失,造成性激素和糖皮质激素合成障碍,继而反馈性出现促性腺激素和ACTH升高,盐皮质激素增多。临床可表现为女性性发育不良或男性假两性畸形、高血压、低钾血症,临床表现与酶功能障碍的程度相关。上述2个病例均有一定程度的第二性征发育、自发月经来潮,结合基因突变类型,为部分性17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症。

既往认为,在17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症的女性中,持续而突出的低雌激素和高孕酮状态,导致①生殖器幼稚;②卵泡发育迟滞、无成熟卵子;③高孕激素影响子宫内膜状态,进一步降低胚胎着床可能性。患者“土壤”“种子”和“播种”3个妊娠重要环节都存在障碍,几乎不可能自然妊娠。近年来随着诊断技术的发展和可及性改善,17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症尤其是部分性缺乏的女性越来越多地得以确诊。如以上2个病例,一些17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症的女性能够自主合成部分雌激素、有一定性发育基础、超声可见部分窦卵泡,提示其具备潜在的妊娠机会。目前国内外共有11例报告该病女性在辅助生殖技术的帮助下分娩后代。下面结合我院上述2例病例,针对“土壤”“种子”和“播种”三个方面分析如何辅助女性患者生育。

首先,对于子宫发育不佳、“土壤”不足的患者(如病例2),通过数月的人工周期治疗,促进子宫发育,内膜增殖,并在胚胎移植前后予充分的雌孕激素支持,创造肥沃“土壤”环境。

第二,如何获得成熟卵子即“种子”?病例1、2分别通过GnRHa超长降调节方案促排卵成功,尽管促排卵过程中监测雌二醇水平低于正常女性,但仍有多个成熟的卵母细胞发育和优质胚胎形成。由此可见,既往低雌激素和高孕酮的历史并不影响卵母细胞以及胚胎质量。应注意的是,在进行促排卵之前,需要将性激素控制在理想水平(如降低促性腺激素和孕激素水平),如激素控制不满意,卵泡可能会出现发育不良从而需要中止周期。国外已报道的促排卵后妊娠病例均使用该方案,提示在糖皮质激素的基础上使用GnRHa长或超长方案,更容易获得较好的促排卵效果。近期,我国学者报告2例17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症女性使用高孕激素下促排卵方案(PPOS)妊娠分娩活产,提示PPOS也是该类患者的可选途径。

持续高孕酮是17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症女性妊娠困难的第三个重要因素。正常生理情况下,孕酮在妊娠过程中的角色十分精巧:排卵前小剂量孕激素与雌激素协同促进排卵;排卵后,孕激素浓度上升,使子宫内膜转化为分泌期为受孕做好准备;妊娠后持续升高的孕酮可改变宫颈上皮细胞的分泌,使宫颈分泌物变黏稠,精子不宜穿透,同时抑制促性腺激素分泌、从而抑制排卵避免短期内再次妊娠;妊娠期间,孕激素调节子宫平滑肌的收缩,并与雌激素协作促进乳腺上皮增长。反之,在17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症的女性中,无周期变化、持续性升高的孕酮则“发挥了天然避孕”的作用。同时,辅助生育HCG日孕酮升高可致子宫内膜与受精卵不同步,子宫内膜容受性下降、“着床窗”提前关闭,使新鲜周期的妊娠率显著降低。在所有已报道的17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症助孕病例中,取卵HCG日孕酮水平升高均放弃新鲜周期移植,选择数月后FET。本文报道的2例在促排卵后冻存胚胎,继续使用地塞米松抑制肾上腺来源的高孕酮,同时予人工周期 $\pm$ GnRHa抑制卵巢来源孕酮。通过针对肾上腺和卵巢的“双管齐下”抑制,创造良好的内膜同步性,并在胚胎移植后进行充分雌孕激素支持,均实现了1次移植即成功妊娠的效果。因此,促排卵 $\rightarrow$ 胚胎冻存 $\rightarrow$ 肾上腺和卵巢双抑制下的FET,可能成为17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症女性辅助生育的可循路径。

妊娠后,17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症女性仍需持续关注。首先,确认妊娠后及时停用泼尼松或转为泼尼松治疗,能够最大限度地减少外源性糖皮质激素对胎儿发育的潜在影响。同时,由于该疾病本身存在高血压、电解质紊乱、糖皮质激素合成障碍的病理基础,孕期需要全程监测相关指标。目前有关17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症的妊娠期管理尚无共识,应结合妊娠前的肾上腺功能评估结果和妊娠期间的具体临床表现(如消化道症状、血压、电解质、血糖等),调整糖皮质激素的应用。如病例2,患者妊娠前ACTH兴奋试验结果提示肾上腺皮质功能储备不足,分娩日预防性使用应剂量氯化可的松以防肾上腺危象,产后即恢复非孕期方案。从已报道的病例可见,该疾病出现妊娠相关并发症的概率较高,因此建议加强孕期的多学科、全程管理。

综上,17 $\alpha$ 羟化酶缺乏症是罕见的遗传性疾病,显著影响女性患者生殖健康。已有的成功生育案例为此类患者的诊治提供了宝贵参考。内分泌科、生殖医学和产科多学科合作,通过激素调整、辅助生育技术和全程管理,能够帮助该类患者实现生育愿望。

## 前进中的北京大学第三医院内分泌科

北京大学第三医院（北医三院）内分泌科由著名内科学家黄大有教授于1984年筹建，1985年正式成立。经过历任主任的不懈努力，科室在临床、教学、科研等方面均具备了较为雄厚的综合实力，已成为国内大型医院第一方阵的内分泌专业团队。学科设有内分泌病房（30张床）、内分泌门诊、内分泌实验室、临床药理机构专业等单元。近年来，在科主任洪天配教授的带领下，涌现出一批年富力强的知名专家和学术骨干，并多次被北医三院评为优秀管理团队。有关胰岛β细胞病理生理学、干细胞分化、内分泌-生殖疾病等的研究处于国内领先地位，也具备了一定的国际影响，多篇论文在《JAMA》等国际高水平学术期刊上发表。北京大学第三医院内分泌在2014年度中国医院影响力内分泌专业排行榜华北区排名第9名，2017年被评为中国最佳临床学科评估排行榜第11名。2022年中国医院五年总科技量值（ASTEM）排行榜中位列第10。

### 一 临床工作

随着社会经济的快速发展，内分泌代谢疾病日益成为危害人群健康的重大疾病。内分泌科年门诊量已超过15万人次，成为全北京市门诊量最大的内分泌科室之一，年住院患者约1000人次，平均住院日10天左右。糖尿病和甲状腺疾病是科室临床工作的重点方向，对肾上腺疾病、垂体疾病、性腺疾病、生长发育异常、肥胖、骨代谢疾病等内分泌代谢疾病亦有较高的诊治水平。除常规的专家门诊和专业门诊外，还针对糖尿病患者的需求，开设了糖尿病患者教育门诊和营养指导门诊，由专科护士和营养师对患者进行一对一的问题解答，提高患者的自我管理意识，并且建立电子管理档案。针对辅助生殖患者的需求，开设了内分泌与生殖特色门诊，对于患有甲状腺疾病或其他内分泌疾病的育龄妇女进行孕前、孕中及产后的系统管理。特别是，对于进行辅助生殖的甲状腺自身免疫疾病患者的诊治，已经积累了大量的临床数据，并于2017年12月与生殖医学中心联合在《JAMA》（影响因子44.405）杂志发表大型随机对照临床研究，内分泌科在该领域的临床医疗水平由此产生了重要的国际影响。此外，内分泌科每周派专家到社区医院进行指导，为缓解群众看病难的问题做出了贡献，并为大型医院-社区医院一体化管理模式进行了有益的探索。

内分泌病房拥有动态血糖监测、胰岛素泵、胰岛素钳夹试验系统等先进医疗设备。内分泌实验室开展了糖尿病、甲状腺疾病及各种内分泌代谢病的实验室检测。此外，还开展了地塞米松抑制试验、ACTH兴奋试验、低血糖激发试验、禁水-加压试验、GnRH兴奋试验等各种内分泌功能试验项目。近年来，疑难/少见病的比例逐年增加，以DRG（疾病诊断相关组）分类为例，内分泌科DRG覆盖面广、难度大，有许多疑难/危重病例的诊治经验，如Kallmann综合征、MEN2、Erdheim-Chester综合征、淋巴细胞性垂体炎、肾上腺危象等，显示出内分泌科医疗工作的高超水平。

除了内分泌疾病的常规诊疗，科室也开展疾病诊疗新措施的探索。2000年起，内分泌科在国内率先开展干细胞治疗糖尿病的临床前研究，2017年推动干细胞治疗糖尿病肾病进入临床试验阶段，并已提交国家卫健委备案。2009年在国内外首

次阐明了无虹膜症患者发生糖尿病的分子发病机制。2010年，受卫生部委托，洪天配主任牵头制定中华人民共和国卫生行业标准《糖尿病筛查和诊断》。2015年，科室与普外科联合开展代谢减重门诊。2017年牵头制定《2型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病患者降糖药物应用专家共识》。

内分泌科医疗水平获得国内同行和学会的认可，科内有10人分别担任中华医学会内分泌学分会副主任委员、中华医学会糖尿病学分会常委、中国医师协会内分泌代谢科医师分会副会长、北京医学会内分泌学分会主任委员、北京医学会内分泌学分会主任委员和副主任委员、北京医师协会内分泌专科医师分会常务理事、北京护理学会内分泌专业委员会主任委员及其他多个学会的委员等重要学术职务。

### 二 科研工作

内分泌科学术研究从临床问题出发，以转化医学为指引。主要研究方向包括干细胞分化研究、胰岛B细胞和内皮功能障碍的基础与临床研究、糖尿病、糖尿病前期、甲状腺疾病、非酒精性脂肪肝、代谢综合征等疾病的基础临床转化型研究等。科室先后负责过国家级、省部级课题共60余项，其中包括国家重点研发计划、国家自然科学基金、国家973计划项目、国家863计划、科技支撑计划、北京市科委计划、北京市自然科学基金、教育部博士点基金、国家卫生健康委员会科研课题、美国纽约中华医学基金会等项目。共在国内外核心期刊发表学术论文300余篇，其中在SCI期刊上发表50余篇。曾获得国家教委科技进步奖（甲类）三等奖、北京医学科技奖三等奖、中华医学会内分泌学分会杰出贡献奖、北京市科技进步三等奖、中国胰岛素分泌研究新星奖等多个奖项。此外，牵头举办中华医学会首届内分泌转化医学论坛、中华医学会糖尿病学分会青年委员会首届青年医师论坛、北京市内分泌暨糖尿病年会等国内重要会议。在国内外重要学术会议上多次进行大会报告、专题报告、口头发言、壁报交流等。

### 三 教学工作

内分泌科自建立之日起就十分重视教学工作，充分发挥知名专家的传帮带作用。多名医护人员先后获得北京大学医学部优秀教师、研究生“良师益友”、先进个人等称号。北医三院是北医系统中第一个拥有内分泌学科博士点的单位，也是国内较早建立内分泌学科博士点的单位。已培养博士后、博士生、硕士生共计50余名。内分泌科还承担了包括8年制医学生、研究生、北京市住院医师、进修医师、外国留学生等在内的大量教学任务。长期承办国家级、北京市、区县级等各类继续教育项目，内容涉及糖尿病综合防治、糖尿病筛查和早期诊断、内分泌疾病与生殖健康等。此外，在北京周边市县举行教育培训班，使大批基层医师得到了知识的补充和更新。

总之，北医三院内分泌科结合内分泌系统疾病的发展趋势和自身特点，积极加强学科建设，充分发挥北京大学附属综合性大型医院的优势，在临床、教学、科研等方面做到全面发展，努力提高科室的综合实力，力争将本学科建设成为患者认可、同行尊重、特色鲜明、业务一流的临床专业学科。

