

第二届肥胖、脂代谢及罕见代谢病论坛

——暨第三届中国生物物理学会临床罕见代谢病分会年会在南京顺利召开

2019年11月1-2日，第二届肥胖、脂代谢及罕见代谢病论坛暨第三届中国生物物理学会临床罕见代谢病分会年会，南京医科大学“金陵医学代谢前沿高峰论坛”在南京医科大学江宁校区召开。来自国内外的30余名专家学者及来自临床一线医务人员、医学院校基础科研人员近300人参加此次论坛。本次论坛由中国生物物理学会临床罕见代谢病分会主办，南京医科大学罕见代谢性疾病研究重点实验室和第一附属医院内分泌科共同承办。围绕着代谢前沿热点、非酒精性脂肪肝、肥胖、脂质代谢、糖代谢及罕见代谢病领域的基础与临床研究进展、发展趋势展开学术交流及深入讨论，并推动了糖脂代谢及与之相关罕见疾病研究领域专家之间的学术交流、对话及合作。



南京医科大学沈洪兵校长作大会开幕式致辞

清华大学生科院、复旦大学代谢与整合生物学研究院李蓬院士，南京医科大学沈洪兵校长、陈琪教授、季勇副校长、科技处和基础医学院相关负责人参加了11月1日下午召开的“金陵医学代谢前沿高峰论坛”，沈洪兵校长在开幕式上介绍了南京医科大学近年来在学科建设，科学研究上的卓越成果，并表示此次论坛为科研创新和临床应用结合搭建了高水平的交流和学习平台，进一步增进了国内外科学家在代谢领域的交流，增强了学术智慧，深化了关键科学问题认识，为将来展开多层次多角度的合作奠定坚实基础；并为实现“健康中国”的战略目标贡献智慧与力量。



澳大利亚新南威尔士大学杨洪远教授做学术报告

会议开场首先由澳大利亚新南威尔士大学生物技术和分子生物学教授，国家健康和医学研究委员会高级研究员杨洪远教授为大家作了题为《New Insights into Cellular Lipid Storage and Trafficking》的报告，他首先讲述了酵母缺乏 FLD1，其脂滴会变得小而成簇，并且很少有超大的脂滴，哺乳动物的 SEPIN 缺乏引起脂滴形态的相似变化以及 ER-LD 的异常。由此引出了 SEPIN 在人类中的功能丧失突变与最严重的先天性全身性脂肪代谢障碍有关。SEPIN 是内质网的进化保守的蛋白，在脂滴的形成、组装、扩增以及脂肪生成中起关键作用。杨教授团队通过酵母细胞、小鼠及基因敲除技术等一系列实验研究 SEPIN 的缺失与磷脂酸水平及 GPAT 活动的关系，结果提示 GPAT 的过度表达可能会形成大号脂滴，并阻止脂肪细胞分化，通过该研究提出 GPAT 抑制剂或敲除 SEPIN 或可以成为该疾

病的一种新的治疗手段，为临床治疗该疾病提供了新的思路。



武汉大学生命科学院宋保亮教授做学术报告

接下来由武汉大学生命科学院院长宋保亮教授为大家带来了题为“Regulation of Cholesterol Biosynthesis in Response to Different Metabolic States”的精彩报告，宋教授首先介绍了胆固醇与葡萄糖在体内的代谢通路，随后由体内胆固醇代谢的负反馈调节通路引入，介绍了其团队在该方向的新发现，结合生物化学方法，发现了USPH，胰岛素和血糖通过mTORC1和AMPK通路来影响它。该物质可以利用稳定HMGCR来调控胆固醇的生物合成。因而USPH的阻滞剂将可能用于治疗代谢紊乱疾病，宋教授团队的研究为临床代谢性疾病治疗提供了新思路和奠定了基础。



复旦大学代谢与整合生物科学研究院赵世民教授做学术报告

随后复旦大学代谢与整合生物科学研究院赵世民教授为我们做了题为《代谢物信号失调与疾病发生》的大会报告，其总结了代谢物感知与代谢信号传导研究的最新进展。赵教授指出代谢物感知是十分必要的，它提示了物质交换和外源物质转化的进程，而这个代谢网络主要包括了代谢物和代谢酶。经研究发现代谢物可以通过非共价结合或共价修饰蛋白质来调节细胞信号，尤其胞内代谢物可以通过非共价结合调控细胞信号通路，为表观遗传领域的经典发现奠定基础。而赵世民教授团队正是专注于其中的赖氨酸修饰通路，提出氨基酸承担了“管家”的角色，使用非特异性脘酶 CobB 检测方法测定赖氨酸酰胺修饰的细胞范围，发现赖氨酸氨基酰化作用在细胞中占优势，并且最先报道氨基酸的乳酰基化修饰。在糖尿病、自闭症等疾病中都发现了氨基酸的调控作用，而在未来也必将从氨基酸的调控与疾病的发生发展的研究中收获更多。



清华大学生命科学院、复旦大学代谢与整合生物医学研究院李蓬院士
做学术报告

接下来由大会特邀嘉宾清华大学生命科学院、复旦大学代谢与整合生物医学研究院的李蓬院士为我们做了题为《代谢调控与疾病——脂肪存储的分子机制》的精彩报告。李院士指出脂滴是脂稳态调控的核心细胞器，并由此着手研究调控脂滴与其他细胞器相互作用的新型蛋白质机器及其功能。通过李院士及其团队的研究成果将极大推动糖脂代谢和相关代谢性疾病的发生发展的机制与诊治的研究进展。



复旦大学附属中山医院李小英教授做学术报告

最后由复旦大学附属中山医院的李小英教授为我们做了题为《类固醇激素衍生物与糖尿病》的大会报告。李教授分别通过对人群和动物体内研究阐述了类固醇激素衍生物在糖脂代谢中的影响及作用机制，为临床糖尿病患者的诊治提供了新颖的思路与治疗靶点。



第三届中国生物物理学会临床罕见代谢病分会年会全体合影



南京医科大学李仲教授主持开幕式并致辞

11月2日上午8点第二届肥胖、脂代谢及罕见代谢病论坛——暨第三届中

国生物物理学会临床罕见代谢病分会年会在南京医科大学德馨楼 D201 正式拉开帷幕。南京医科大学罕见代谢性疾病研究重点实验室负责人李仲教授主持开幕式并致辞，李教授和大会共同主席——中国生物物理学会临床罕见代谢病分会会长周红文教授对前来参会的基础科学家、临床专家以及医学院校的老师同学们表示了热烈欢迎，期待参会人员在糖脂代谢以及罕见病代谢性疾病的基础与临床学习中碰撞出思维的火花。此次年会分为**糖代谢的基础与临床、肥胖及脂质代谢基础与临床、罕见代谢病的基础与临床以及非酒精性脂肪肝的基础与临床**四个版块。



天津医科大学总医院刘铭教授做大会报告

大会第一个议程是糖代谢的基础与临床，首先由来自天津医科大学总医院的刘铭教授做题为《糖尿病是蛋白质错误折叠性疾病》的大会报告，刘教授深入浅出地讲解了 β 细胞内胰岛素的产生是经过前胰岛素原到胰岛素原，最后形成有功能的胰岛素的过程，刘教授早在 2007 年 PNAS 发文指出：胰岛素基因突变导致胰岛素原错误折叠并堆积在内质网与早发型糖尿病有关，并提出靶向阻断异常二聚体生成、改善内质网折叠环境和胰岛素原折叠、加速异常胰岛素原降解可延缓或阻断胰岛 β 细胞衰竭和糖尿病。2019 年刘教授团队最新研究发现： β 细胞内质网蛋白机器异常导致胰岛素原错误折叠增加与成熟胰岛素的减少和糖尿病的发生发展进行性相关，并研究了定位于 β 细胞内质网 Trap α 蛋白，发现高糖刺激后 Trap α 表达明显升高，敲除 Trap α 导致成熟胰岛素合成障碍，前胰岛素原在核周大量堆积，导致糖尿病的发生。刘教授团队的研究成果提示胰岛素基因突变

（原发性）和内质网蛋白机器异常（继发性）引起异常胰岛素前体聚集，最终导致糖尿病发生，该研究为糖尿病的治疗提供了新的靶点。



北京协和医院于淼教授做大会报告

随后由北京协和医院内分泌科于淼教授作了题为《3C 型糖尿病的诊治进展》的大会报告。于教授首先介绍 3C 型糖尿病（T3cDM）早在 2014 年由 ADA 命名，又称胰源性糖尿病，是继发于胰腺受损的疾病，占糖尿病住院患者 9%，常见病因为慢性胰腺炎（76%）、胰腺腺瘤（9%）、血色病（8%）、胰腺囊性纤维化（4%）、胰腺切除术（3%），主要临床特点有：（1）胰腺内分泌功能受损：血糖波动大，控制难达标；（2）胰腺外分泌功能受损：脂肪泻，骨质疏松症。建议对有胰腺炎病史、胰腺囊性纤维化、地中海贫血、胰腺导管腺癌的人群进行筛查。T3cDM 的主要诊断标准为：胰腺外分泌腺受损（单克隆粪弹性蛋白酶-1），影像学提示胰腺组织形态学改变，T1DM 相关抗体阴性；次要标准为：胰多肽分泌不足、肠促胰素分泌受损、没有较强的 IR、胰岛 β 细胞功能受损、血清脂溶性维生素浓度降低、骨质疏松症。于教授还强调 T3cDM 应综合治疗，包括：生活方式干预、控制血糖（推荐二甲双胍、胰岛素）、胰酶替代治疗、缓解腹痛和抗骨质疏松等。于教授最后解析了一例以 DKA 起病的遗传性血色病患者的临床病例，让参会人员对该病有了更深入的认识和体会。



清华大学生命科学院徐俐教授做大会报告

接下来由来自清华大学生命科学院的徐俐教授介绍了《蛋白磷酸酶将胰岛素信号与葡萄糖清除和糖原合成联系起来》的相关内容。徐教授首先介绍了糖代谢的背景、对机体的重要性以及团队在糖代谢方面的新发现。徐教授团队研究围绕问题“糖原合成过程中，PP1 是否受胰岛素调控以及相关机制”展开。在构建的 4 个小鼠模型中发现 PPP1R3G 在体内的磷酸化和胰岛素敏感性密切相关，促进糖原合成，降低血糖，改善胰岛素敏感性。其磷酸化会结合更多磷酸化的 GS，而去磷酸化的 GS 与 PPP1R3G 解离后趋向和 PPP1R3B 结合，完成糖原合成和糖原延伸的过程，并发现了 PPP1R3G 作用的主要位置在于肝脏和大脑。徐教授团队的研究成果为今后研究糖代谢拓展了新方向和提供了新思路。



中国科学院遗传与发育生物学研究所黄勋教授做大会报告

大会第二版块内容为肥胖、脂质代谢基础与临床，首先由来自中国科学院遗传与发育生物学研究所的黄勋教授本次主讲题为《细胞器在脂质贮存和转运中的作用》相关内容。黄教授介绍了其团队近十年的主要研究成果。用独特的视角带领我们从微观世界看代谢，从 ABCD(Action、Balance、Coordination、Disorders) 了解脂质稳态与生理功能。



清华大学药学院陈立功教授做大会报告

随后来自清华大学药学院的陈立功教授报告了题为《脂质代谢中的有机阳离子转运蛋白(OCTs)》的大会报告，陈教授介绍了其团队在 OCT1、OCT3 上的主要研究成果，阐述了 OCT1 在肝脏中的特异性表达以及调控脂质代谢的相关机制及发现，基于这些新发现，OCT1 有望作为治疗 NASH 的药物靶点。此外，还为我们讲述了在 OCT3 研究中的发现，发现 OCT3 敲除小鼠通过 NE/ β -AR/PKA 途径对代谢产生影响，增强了产热和白色脂肪组织的脂解，为脂代谢领域的相关研究提供依据，为治疗代谢相关疾病提供药物靶点。



中国生物物理学会临床罕见代谢病分会会长、南京医科大学第一附属医院
周红文教授做大会报告

来自南京医科大学第一附属医院的周红文教授作了题为《代谢手术对单基因肥胖的疗效》的大会报告。周教授首先从流行病学、全球及我国患病率、单基因肥胖相关基因突变位点、治疗方式选择等方面介绍了单基因肥胖。同时阐述了代谢手术治疗单基因肥胖的术式选择、减重机制以及术后疗效等方面的基础与临床研究。周教授团队通过针对两例 LEPR 突变的肥胖患者行代谢手术前后的临床随访观察，研究结果提示单基因肥胖患者相比于单纯肥胖的患者而言，代谢手术效果较差，术后体重易反弹。但因其易合并严重并发症及死亡风险高，代谢手术仍然是目前最快缓解该类患者症状的治疗手段。同时，周教授介绍了目前针对单基因肥胖治疗药物的最新研究进展，并指出今后可以依据基因突变、表观遗传和环

境因素等制定个性化治疗方案,对推动单基因肥胖患者的精准医疗有着重要的参考价值。



复旦大学代谢与整合生物学院陈丰荣教授做大会报告

来自复旦大学代谢与整合生物学院的陈丰荣教授作了题为《量入而出,脂滴生物学重点脂肪稳态调控》的大会报告,陈教授为我们介绍了脂滴的结构——脂滴是动态细胞器,脂滴上的一些蛋白可调控脂滴合成与降解,或参与细胞器互作。通过团队发明高通量影像方式可观测到每个脂滴的情况,以及不同细胞脂滴生成途径是不完全一致的。在脂滴的融合与生长过程中,从起初发现脂滴大小会改变到发现脂滴宽度会变,但厚度不变到现在通过更精细的影像学技术看到脂滴的动态变化,提出脂滴并不是等体积缩小,似乎是与脂滴的脂肪酶与脂滴数量有关,发现并且提出脂滴表面积减少会导致细胞酯酶结合从而有益于脂肪存储。



北京大学分子医学研究所陈晓伟教授做大会报告

会议的第三版块内容为罕见代谢病的基础与临床。该部分首先由来自北京大学分子医学研究所的陈晓伟教授作了题为《The rare disease in a common pathway: seeing fortune from the unfortunate》的大会报告。陈教授从罕见的家族性高胆固醇血症出发介绍了 COPII 蛋白簇，其信号分子 SAR1 激活后可招募下游的功能蛋白 SEC23、SEC24、SEC13、SEC31，随即产生的运输小泡在脂质分泌过程中有重要作用。SAR1 可分为 SAR1A 与 SAR1B 两类，陈教授团队研究发现当 SAR1B 发生突变会造成单基因突变疾病——乳糜颗粒迟滞症，该类患者由于小肠中无法吸收食物中的脂质而导致发育异常，目前该类疾病报道全世界仅有 30 余例。陈教授团队通过 SAR1B 敲除鼠相关研究发现了其在肌肉组织中的新颖功能。其研究结果提示 SAR1B 在肌肉、肝脏和小肠中表达，在肌肉中表达量最高，随后通过构造肌肉组织 SAR1B 敲除模型，发现此类小鼠肌肉线粒体受损、运动功能明显弱；且通过饮食可改善该现象。该研究结果为此类罕见疾病的治疗提供了新的思路和潜在治疗靶点。



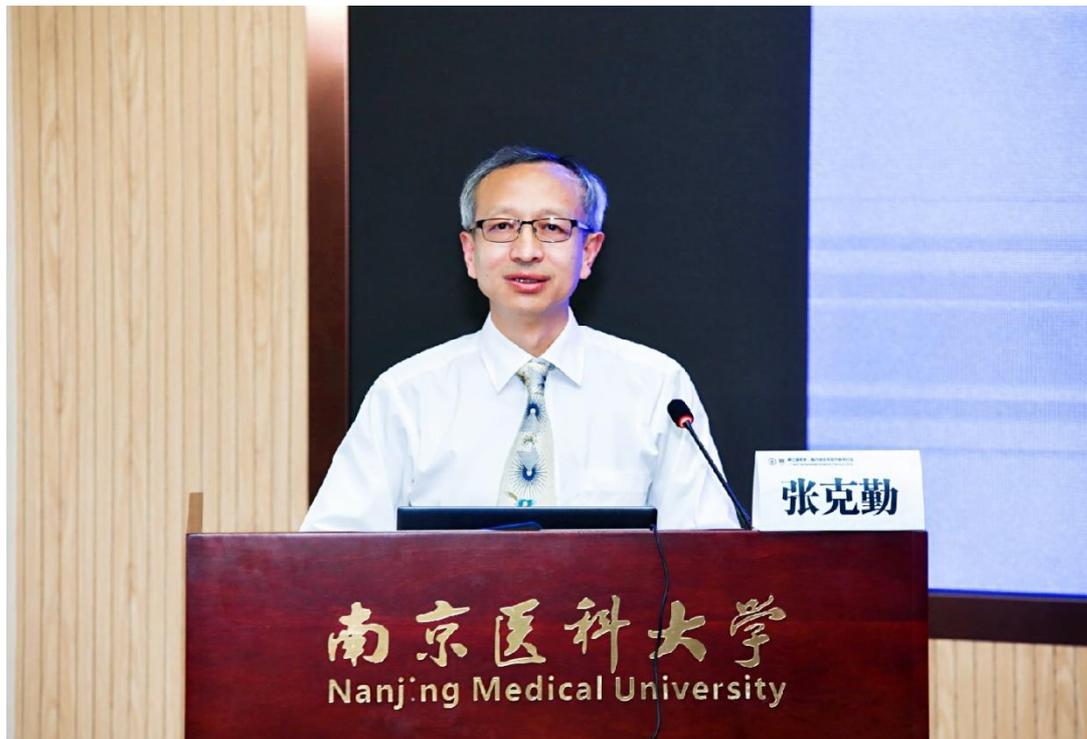
首都医科大学附属北京安贞医院王绿娅教授做大会报告

来自首都医科大学附属北京安贞医院的王绿娅教授为我们带来了题为《从误诊病例认识植物固醇血症》的大会报告。王绿娅教授首先介绍了家族性高胆固醇血症的临床特征，和一位患有高胆固醇血症的特殊患儿；通过以该患者的诊疗经过，介绍该病例的临床表现、诊断过程和治疗经过。该报告包含了此类患者的家系验证及临床随访，同时介绍了多个国内外典型病例，通过基因鉴定，确诊为植物固醇血症，并介绍如何与传统家族性高胆固醇血症区分开来。王绿娅教授的报告对于植物固醇血症的诊断与家族性高胆固醇血症的鉴别诊断具有临床指导意义。



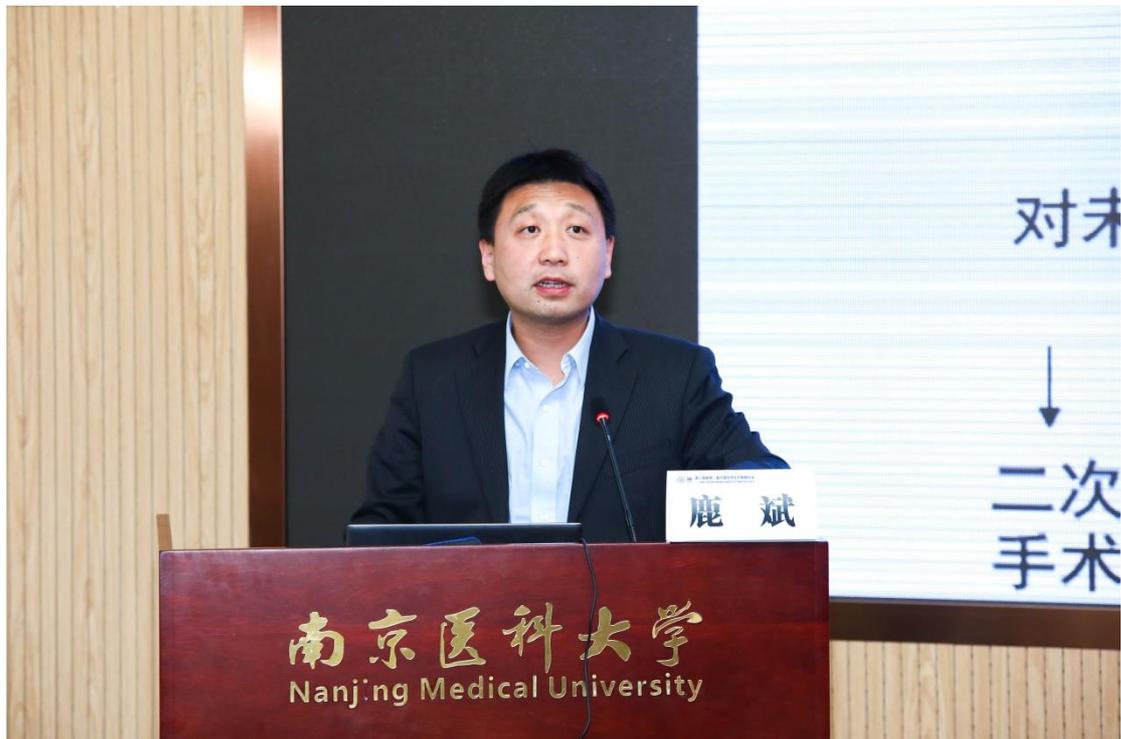
山东省立医院徐潮教授做大会报告

来自山东省立医院内分泌科的徐潮教授为我们带来了题为《低磷性佝偻病诊治进展》的报告。徐潮教授首先概述了低磷性佝偻病的特点，而后介绍了低磷性佝偻病患者血磷低、尿磷增多、血钙基本正常、尿钙正常或偏低的临床特点，遗传和获得性低磷性佝偻病的病因，国内外的流行病学，发病机制以及与维生素D依赖性佝偻病I型、原发性骨质疏松症、成骨不全症、多发性骨髓瘤、原发性甲状旁腺功能亢进、强直性脊柱炎等疾病的鉴别诊断和治疗现状、研究进展。由于对于低磷性佝偻病的诊治需要早诊断、分子诊断，补磷治疗与Burosumab治疗相结合并且价格亲民化。因此在临床上需加强对低磷性佝偻症的筛查和随访，提高认识，早期诊断，积极防治疾病及并发症。通过徐潮教授的报告，进一步加深了我们对罕见病的认识，对于推动相关病理生理机制的认知有重要意义。



同济大学附属同济医院张克勤教授做大会报告

来自同济大学附属同济医院的张克勤教授为我们带来了题为《原发性甲状旁腺机能亢进症》的报告。张克勤教授首先介绍了原发性甲状旁腺机能亢进症的定义、甲状旁腺激素的分子结构、合成过程、分泌的调节、生理节律、代谢及分子形式，而后介绍了原发性甲旁亢的流行病学、病理生理、包括高血钙、骨骼病变泌尿系统症状在内的临床表现，实验室及影像学检查特点、鉴别诊断和内科治疗和手术切除治疗。最后，张克勤教授介绍了一例家族性低尿钙性高钙血症，这是一类常染色体显性遗传疾病，主要的临床特点为终生高钙血症、而PTH正常、尿钙降低。此类病例突出了基因诊断罕见病的重要性和对临床精准治疗的指导意义。通过张克勤教授的报告，进一步加深了我们对罕见病的认识，尤其是对家族性低尿钙性高钙血症的诊治过程有了更深层次的理解。



复旦大学附属华山医院鹿斌教授做大会报告

来自复旦大学附属华山医院的鹿斌教授做了题为《肢端肥大症临床及研究热点》的大会报告。鹿斌教授围绕着临床上内分泌科的罕见代谢性疾病——肢端肥大症这一类疾病，从病理生理学、临床表现、诊治进展等作了详细阐述。并展示了复旦大学附属华山医院对此类罕见代谢性疾病的诊疗流程，向参会的临床医务人员介绍了他们团队的诊疗经验；随后鹿教授针对肢端肥大症的诊治，提出了以下几点建议：（1）IGF-1 筛查可以排除此病，建议联合 OGTT 抑制试验诊断；（2）奥曲肽抑制试验、检测肿瘤 SSTR2 表达水平可以预测治疗效果；（3）放疗的疗效肯定，但其有可能导致垂体功能减退，需要定期随访。鹿教授的报告对临床更加科学规范诊治肢端肥大症有重要的指导意义。



中国科学院遗传与发育生物学研究所税光厚教授做大会报告

会议的最后一个版块为非酒精性脂肪肝相关的基础与临床。首先来自中国科学院遗传与发育生物学研究所的税光厚教授做了题为“**High-Coverage Lipidomics for Pathway Analysis in Metabolic Diseases**”的报告，税教授展示了其团队在脂质代谢产物的最新检测技术，并提出了脂质代谢物从以前的难以检测而导致许多疾病的病因难以解释；到现在技术的提升认识到脂质代谢物很有可能是许多疾病的病因，并据此可开发出治疗此类疾病的新靶点药物。随后该团队利用其新技术在糖耐量正常和糖耐量异常人群中研究发现 TAGs (C44-C58; n[C=C]=0-8) 与患 2 型糖尿病风险有显著相关性；短链 CEs、LPI16:1 等与 2 型糖尿病患病风险呈正相关等重要发现。另外税教授还向我们展示了对于非酒精性脂肪肝的最新研究进展。为糖尿病、脂肪肝等代谢性疾病的防治提供了潜在的靶点。



杜克大学-新加坡国立医学院孙磊教授做大会报告

随后来自杜克大学-新加坡国立医学院的孙磊教授做了题为“*The role of circular RNAs in adipose tissue*”的大会报告。孙磊教授向我们展示了他们对于 circular RNA 在脂肪组织的最新研究；他们通过 *in vivo*、*in vitro* 中通过敲低 circARHGAP5-2 检测了许多与脂肪生成和分化有关的重要基因的表达水平皆降低；提示 circARHGAP5-2 在脂肪细胞的生成和分化中有非常重要的作用；同时检测到了 circRNA 在血浆中和高脂诱导的肥胖有强烈的相关性，揭示了在代谢疾病中 circRNAs 可以作为新的生物标志物；这一发现为临床工作者可以更为方便的通过血液学诊断代谢性疾病带来了希望；孙教授的报告给现场参会人员带来了许多新的启发；同时也向在座的科学家们和临床医务人员带来了一场生动的演讲。



复旦大学附属中山医院蒋晶晶副教授

最后由复旦大学附属中山医院的蒋晶晶副教授为我们带来了关于《甲状腺激素、microRNA 与骨骼肌自噬》的精彩报告。甲状腺激素通过遍布全身的受体参与调控机体能量代谢，他们利用动物模型筛选出了集中受甲状腺激素水平影响的microRNA，其中 miR-378 引起了他们的关注。他们在 miR-378 敲除小鼠模型中发现存在骨骼肌萎缩、运动耐力下降、骨骼肌存在自噬缺陷、线粒体异常、细胞凋亡增加的现象。随后通过生物信息学分析手段在 miR-378 靶基因里发现 AKT 上游的 PDK1 是潜在靶点，其研究发现 miR-378 可以直接从翻译水平调控 PDK1 的蛋白量从而影响 PDK1 的下游信号通路，并在 miR-378 敲除小鼠骨骼肌中得到了证实。同时也发现内源性凋亡“看门人” caspase-9 是 miR-378 的靶基因，并通过在小鼠骨骼肌中注射 miR-378 证实了过表达 miR-378 促进骨骼肌自噬并抑制细胞凋亡。得出甲状腺激素上调 miR-378，通过 PDK1 促进自噬，通过 caspase-9 抑制凋亡的结论。蒋教授在临床肌营养不良患者中发现骨骼肌 miR-378 表达显著减少，表型越重，miR-378 表达越少，且 PDK1、CASP9 的 RNA、蛋白水平都显著增多。将基础医学研究和临床治疗相连接，具有颇高的临床转化价值。

会议最后由中国生物物理学会临床罕见代谢病分会会长周红文教授主持闭幕式，周教授表示此次会议内容从基础到临床，从微观到宏观，从罕见病到常见病，内容丰富、精彩纷呈，本次大会取得了圆满成功。



中国生物物理学会临床罕见代谢病分会会长周红文教授主持闭幕式