

第十七次中国暨国际生物物理大会临床罕见代谢病分会 会议报道

由中国生物物理学会主办的“第十七次中国暨国际生物物理大会”于 2019 年 8 月 2 日-5 日在天津社会山国际会议中心隆重举行。作为中国生物物理学会分支机构之一的临床罕见代谢病分会于 8 月 3 日上午在大会议厅 7 举行关于临床罕见代谢性疾病诊治研究进展的专题学术报告会，本次分会得到中国生物物理学会的高度支持与重视。大会邀请了国内单基因糖尿病等罕见代谢病领域著名的专家学者莅临本次大会，同时部分临床罕见代谢病分会委员代表一并出席了此次会议。

出席此次会议的有中国生物物理学会临床罕见代谢病分会会长周红文教授，山东省立医院中心实验室高聆教授、北京市糖尿病研究所杨金奎教授、北京协和医院内分泌科于淼教授、深圳大学总医院李强教授、天津医科大学总医院刘铭教授、华中科技大学同济医学院附属协和医院曾天舒教授、山东省立医院徐潮教授、南京医科大学第一附属医院郑旭琴副教授等多位知名专家及部分临床罕见代谢病分会委员代表。



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会议

中国生物物理学会临床罕见代谢病分会会长周红文教授作为分会场主席主持会议。首先由大会特邀报告人北京同仁医院内分泌科主任杨金奎教授结合专长，以成人发病型糖尿病（MODY）为例作了题为“如何发现新的单基因糖尿病综合征”的首个报告。单基因糖尿病根据对应基因的不同大致分为与胰岛素分泌缺陷相关及与胰岛素抵抗相关两类。杨教授团队关注胰岛 beta 细胞分泌对 PICK1, UNC13, KCNH6 等多个参与调控分泌的关键因子有开创性的工作。分享了团队针对 MODY 的诊治流程：（1）对 GCK, HNF1A, HNF4A 三个已知常见致病基因初筛，（2）利用基因芯片及测序的方法对已有相关报道的 119 个单基因糖尿病相关基因进行复筛，（3）必要时使用全基因组测序对一些未见报道的病例进行精筛，（4）在初步确定治病基因后从基因敲入动物、功能分析、结构分析等方面进行验证。该报告画龙点睛之笔是杨教授 2018 年发表在 Cell reports 上的一篇出色工作，创新性地提出了胰岛素分泌存在钾离子通道的双开关（KATP 和 KCN），用机制验证为临床上从新生儿低血糖发展为成人糖尿病，从高胰岛素血症到低胰岛素血症的病例提供了新的理论依据，揭示 KCNH6 在胰岛 beta 细胞分泌的重要作用。杨教授的工作是成功诠释了罕见病相关研究立足临床病例，推动相关病理生理机制认知的重要意义



北京同仁医院杨金奎教授做学术报告

随后，北京协和医院的于淼教授就“糖尿病精准分型的已知与未知”深度剖析了目前针对糖尿病分型局限与现实需要间不匹配的矛盾，呼吁针对各型糖尿病的精确定义。精准分型的意义不仅在于帮助理解各种病理生理的确切机制，更是对预后评估及具体诊治方案的提出具有重要现实意义。两个单基因糖尿病的例子深入浅出得论证了上述观点：**GCK-MODY** 患者非孕期需要不需要积极治疗，随访观察即可，而 **HNF1A-MODY** 对低剂量磺脲类药物有效，而对胰岛素使用反应一般。因此，糖尿病的精准分型对个体化的治疗具有重要现实意义。于教授进一步回顾了近年来全球对糖尿病分型方面的尝试与探索，不同分型的预后及远期并发症各异，但总体而言，糖尿病精准分型的工作还任重而道远，尤其需要大规模的临床研究，特别是来自我们国人自己的数据。



北京协和医院于淼教授做学术报告

深圳大学总医院的李强教授带来题为“认识自身免疫性多发内分泌腺病综合征”的讲座，李教授介绍自身免疫性多内分泌腺病综合征(APS)是指由两个或两个以上内分泌腺体因为自身免疫功能缺陷而同时发生功能减退或亢进。APS 可分为 APSI 型和 APSII 型。二者的疾病组成成分和发病机制有显著区别。APSI 型是由位于 21 号染色体上的自身免疫调节基因(AIRE)的突变导致，所以用基因检测的

方法即可确诊,而 APSII 型为多基因遗传病,遗传性状表现与人白细胞抗原(HLA)的表型有关,但 HLA 只决定其易患性,并非致病的直接原因, APSII 型的发病还与诸多后天因素有关。李强教授向大家介绍了 APS 的分型、临床表现、诊断、治疗与随访。由于 APS 的各个疾病组分并不总是同时出现,很多症状只是 APS 的冰山一角。因此在临床上加强对 APS 的筛查和随访,提高认识,早期诊断,及时发现其他自身免疫性疾病,积极防治疾病及并发症进展。



深圳大学总医院李强教授做学术报告

接下来,天津医科大学总医院的刘铭教授做了题为“胰岛素基因突变与糖尿病”的专题报告。刘教授先首先介绍了目前已知有超过 30 个基因突变被证实可导致单基因糖尿病,早在人胰岛素基因突变导致新生儿糖尿病报道之前,刘教授团队就已经在动物体内发现胰岛素基因突变可通过影响胰岛素原在内质网折叠并进一步导致胰岛 β 细胞功能衰竭,并首次将胰岛素基因突变导致早发型糖尿病命名为 MIDY (Mutant INS gene-Induced Diabetes of Youth)。同时研究发现胰岛素基因突变所致的胰岛素缺乏早于胰岛 β 细胞数量的减少,突变型胰岛素前体在内质网中的异常堆积一方面可导致内质网应激,加速 β 细胞凋亡,另一方面可阻断共表达胰岛素原的正常折叠和转运,使成熟胰岛素生成减少,最终导致糖尿

病。延缓或阻断内质网中胰岛素原错误折叠可作为潜在的治疗靶点有望应用于临床。最后介绍了天津市重大科技支撑项目单基因糖尿病筛查，筛查基因覆盖 90% 以上单基因糖尿病患者，结果发现了 13 例确诊单基因糖尿病，9 例患者携带未见报道的 ACMG 指南提示的可能致病突变，发现 72 个意义不明变异等待下一步家系和功能学验证。刘教授的报告为胰岛素基因突变与糖尿病的研究提供了新的思路，为研究糖尿病治疗药物提供了新的方向和靶点。



天津医科大学总医院刘铭教授做学术报告

来自华中科技大学附属协和医院内分泌科的曾天舒教授作了题为“千人千面的低磷血症”的大会报告。曾天舒教授从临床案例入手，首先为我们详细介绍了 2 个病例。其共同特点为：骨骼发育异常、骨密度严重降低、骨折或可疑骨折、低磷血症。随后曾天舒教授为我们生动形象的阐述了低磷血症常见的病因，如骨肿瘤导致骨软化症，诊断和治疗。针对低磷血症导致的骨软化症的治疗，曾天舒教授客观的评价了传统药物治疗与新型 FGF23 单抗治疗的优势与不足。通过曾天舒教授的报告，为我们今后在低磷血症的诊治中提供了极大的指导依据。



华中科技大学附属协和医院曾天舒教授做学术报告

最后来自南京医科大学第一附属医院的郑旭琴副教授作了题为“不一样的高血压”的大会报告。郑教授首先从一个精彩的临床案例入手，从病史，到实验室检查，环环相扣，生动形象的介绍如何从临床数据中诊断出极为罕见的家族性醛固酮增多症的过程。随后郑教授详细的阐述了家族性醛固酮增多症的病因、特点、诊断和治疗，并重点讲述了糖皮质激素治疗有效性原醛症（GRA）的病理生理机制。通过郑教授的报告，进一步加深了我们对罕见病的认识，尤其是对家族性醛固酮增多症的诊治过程有了更深层次的理解。



南京医科大学第一附属医院郑旭琴副教授做学术报告