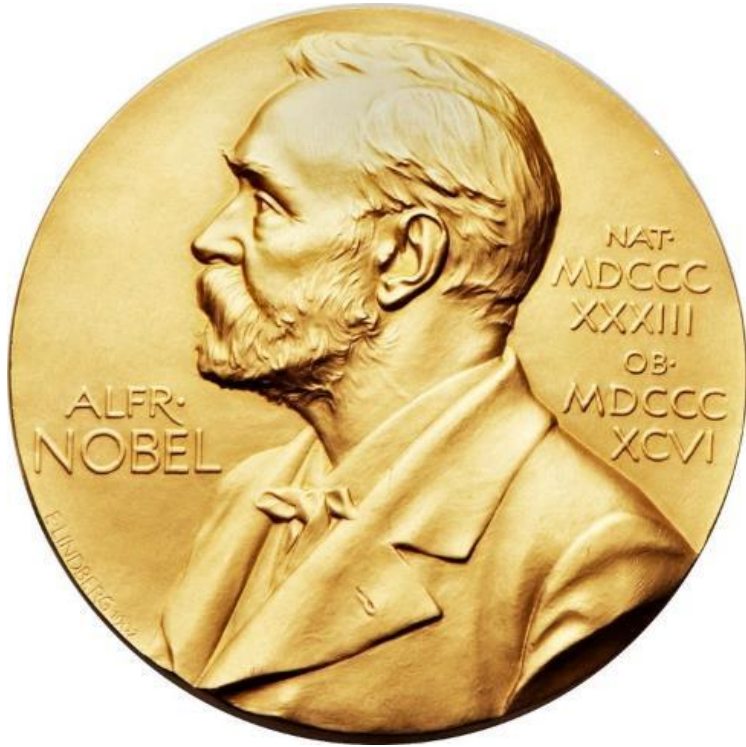


像诺奖获奖者一样思考



# 今天我们的话题，从新出炉的2017年诺贝尔医学奖开始



2017诺贝尔生理学或医学奖已于瑞典当地时间10月2日11:30（北京时间10月2日17:30）正式揭晓，该奖项授予美国科学家杰弗里·霍尔、迈克尔·罗斯巴什和迈克尔·扬，以表彰他们在研究生物钟运行的分子机制方面的成就



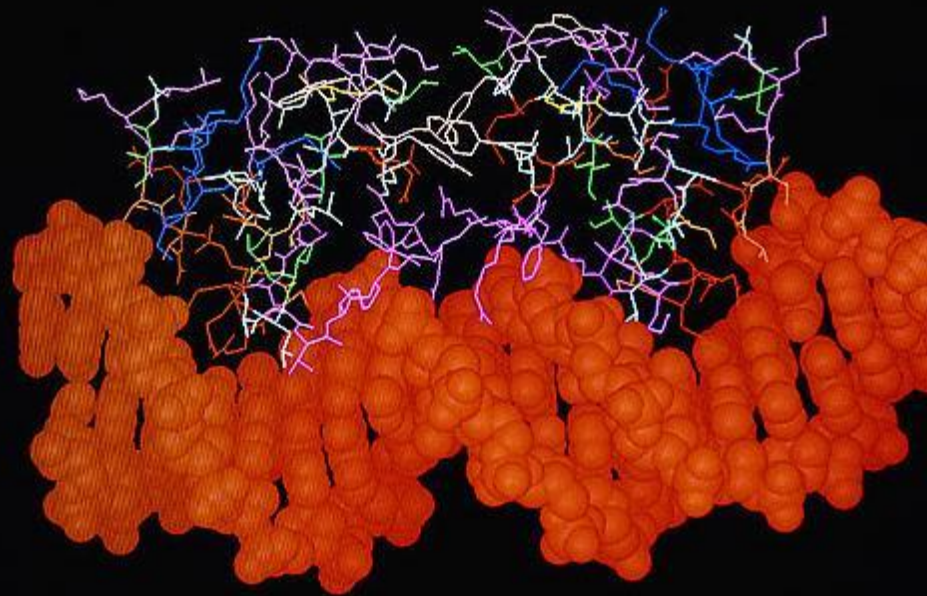
简单来说：  
他们发现了生物体内负责时间调控的“时钟”，一套复杂的蛋白质调节机制

“Period”  
简称**PER**

该基因编码的蛋白质水平在夜间增加并在白天降解，周期准确的维持在24小时

“Timeless”  
简称**TIM**

TIM与PER蛋白结合起作用来调节周期基因的活性，从而调节PER蛋白的水平——从而实现24小时周期调控



包括人类在内的生物之所以能够体验到时间的流逝，本质上居然是通过一系列相互调控的蛋白质来实现！







公鸡总是在清晨打鸣

受到三位诺奖获得者  
的启发，大量的  
生物钟基因陆续被  
发现

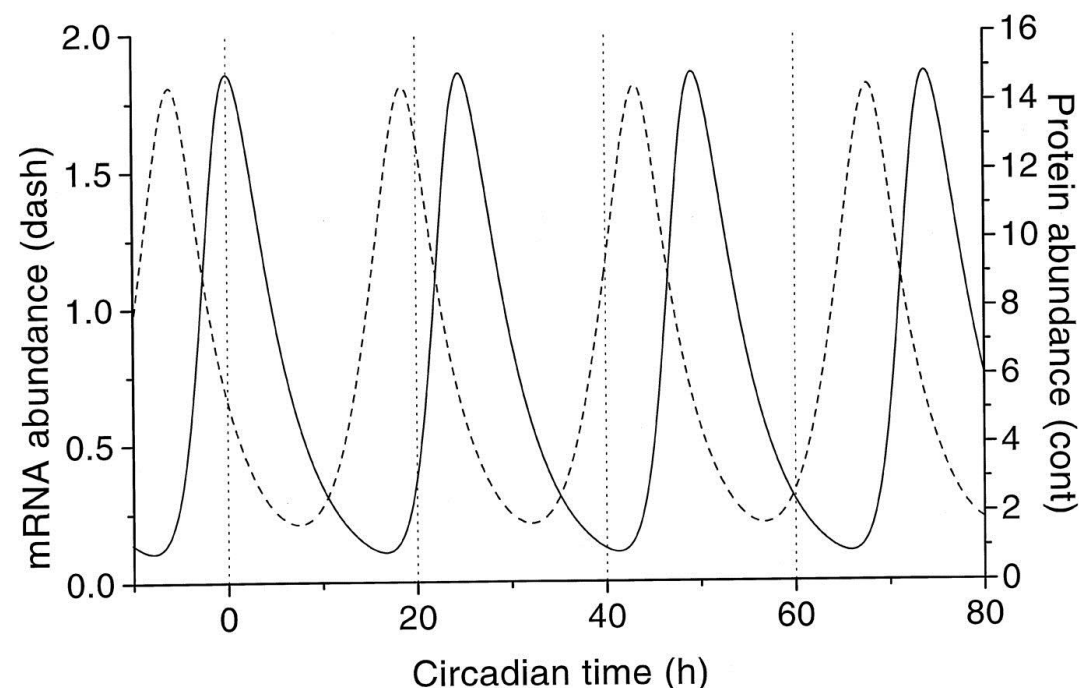


昙花永远在夜间开放

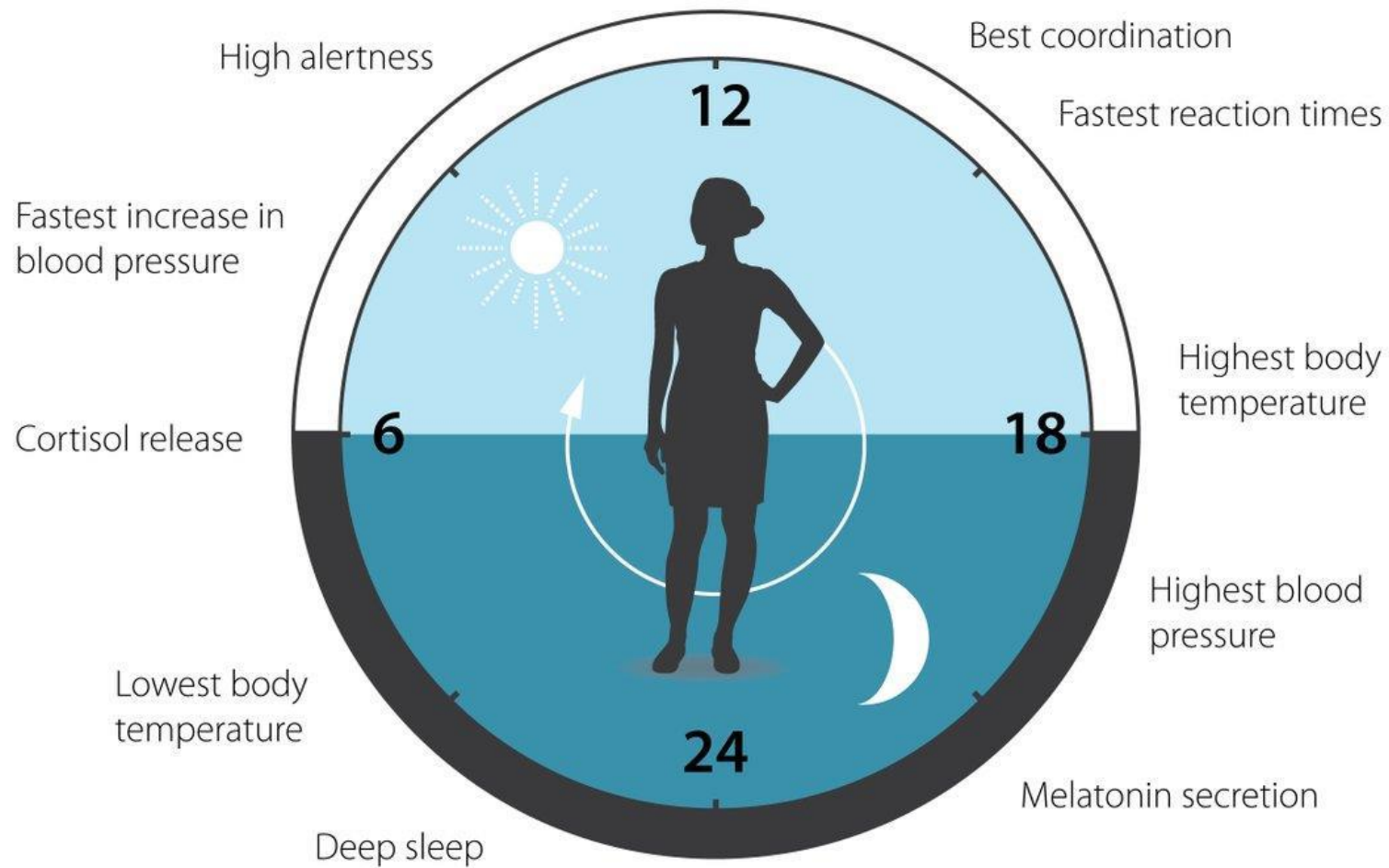




人体内也有类似的时间调控蛋白，正是通过这些蛋白浓度的波动，人类得以感知时间的流逝



人类细胞核内同样存在着随24小时时间变化，浓度也随之变化的蛋白，这些蛋白与负责制造它们的mRNA同样有着约等于24小时的时间节律，彼此间隔约6小时



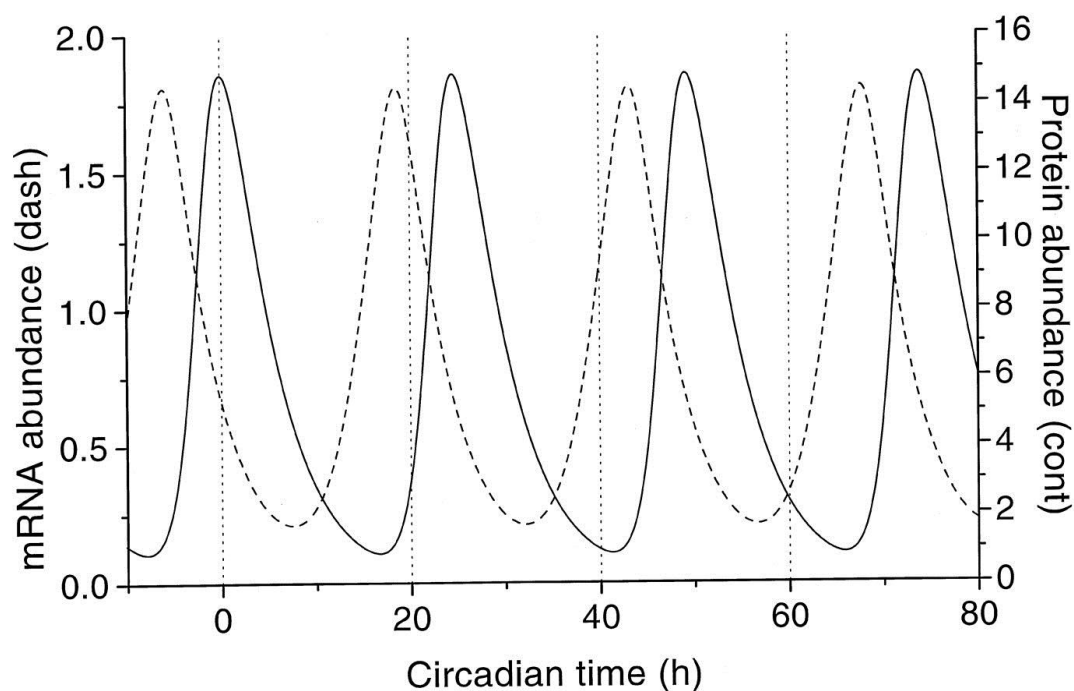
生物钟在24小时的不同时段，精准调控着我们的生理功能  
也就是说，是蛋白质决定着我们的行为



# 人体内也有类似的时间调控蛋白

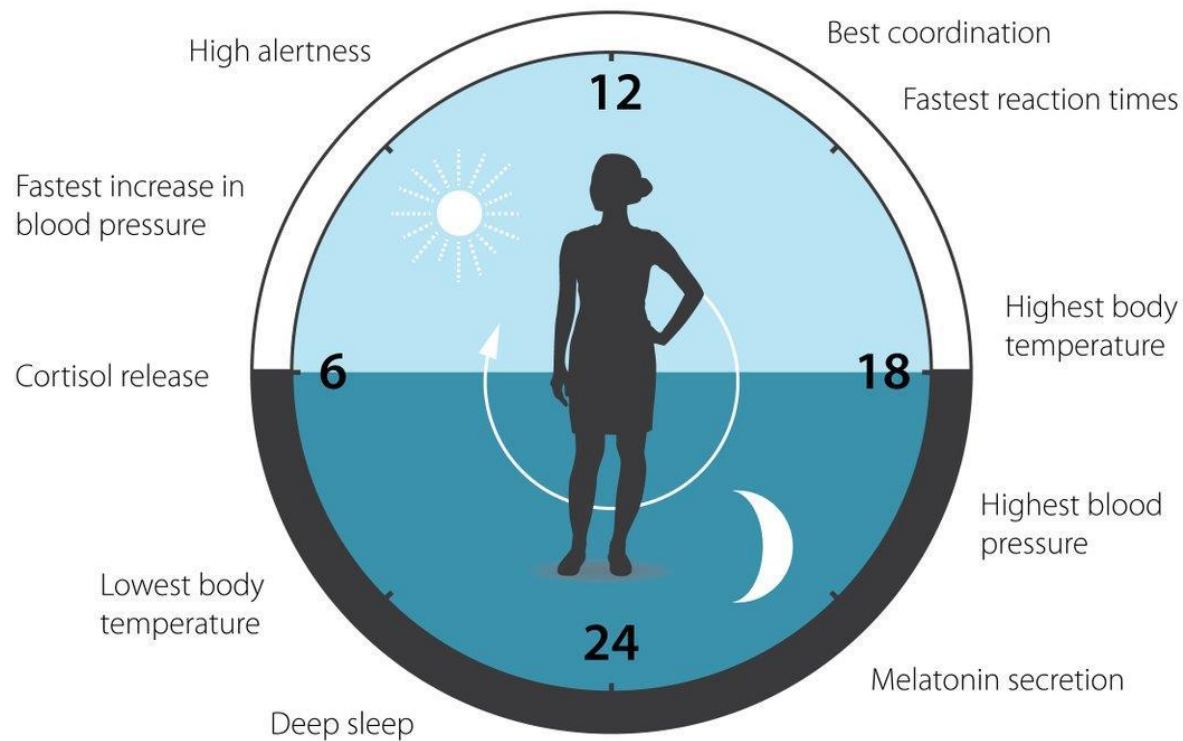
## 正是通过这些蛋白浓度的波动

### 人类得以感知时间的流逝



人类细胞核内同样存在着随24小时时间变化，浓度也随之变化的蛋白，这些蛋白与负责制造它们的mRNA同样有着约等于24小时的时间节律，彼此间隔约6小时

Journal of Neuroscience 1 January 1999, 19 (1) 40-47



生物钟在24小时的不同时段，  
精准调控着我们的生理功能  
也就是说，是蛋白质决定着我们的一切行为



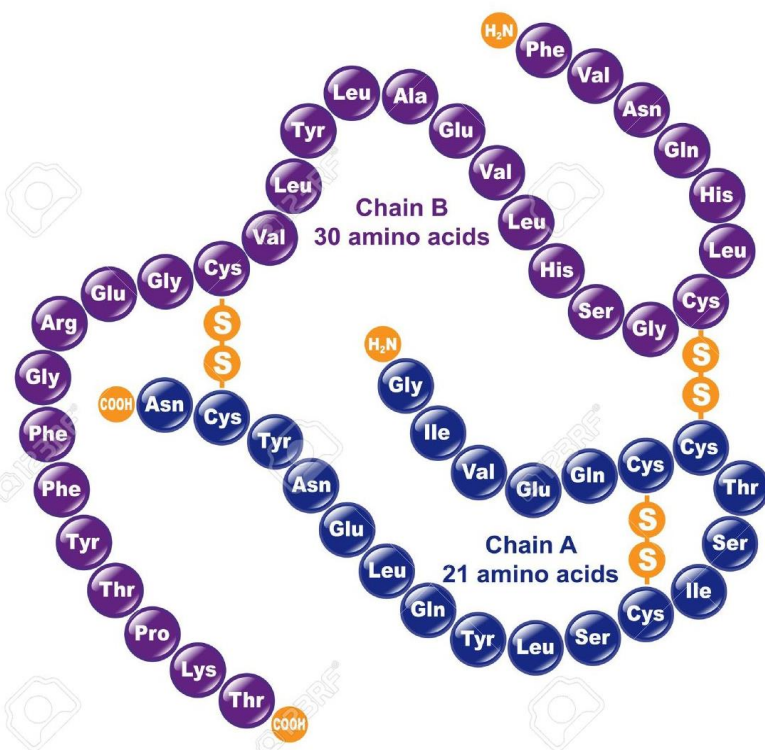
A close-up photograph showing a pair of hands assembling a complex mechanical model made of plastic gears. The gears are in various colors: red, blue, yellow, white, and pink. One hand is holding a small green pin, inserting it into a hole in a white gear. The background is a neutral, light-colored surface.

这当然也包括我们大家非常熟知的  
**血糖调节**

# 两种负责调控血糖的最主要蛋白质：

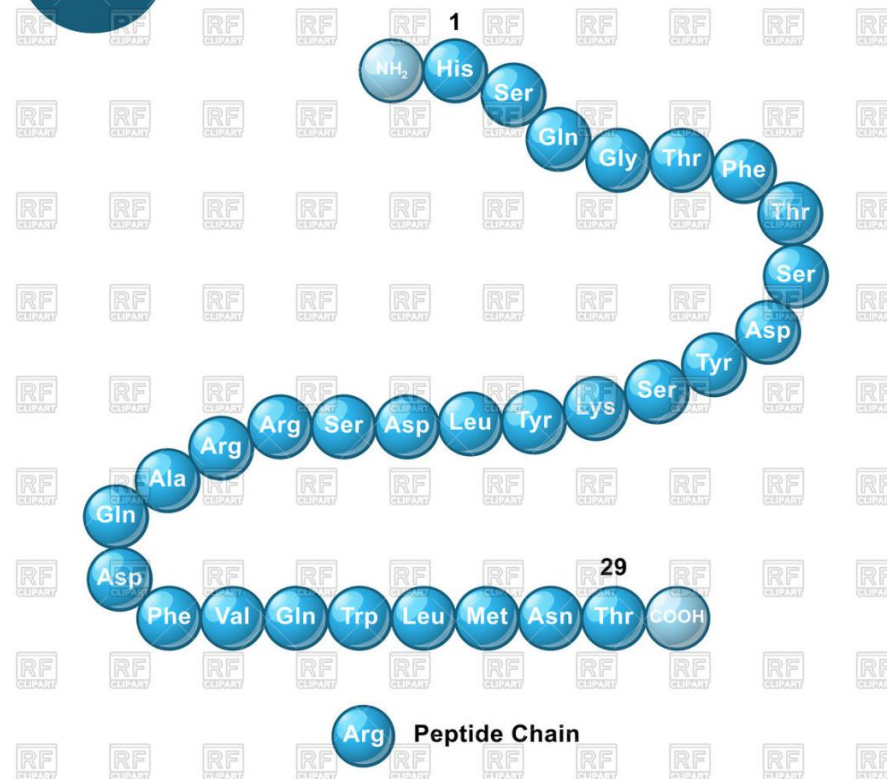
## 胰岛素

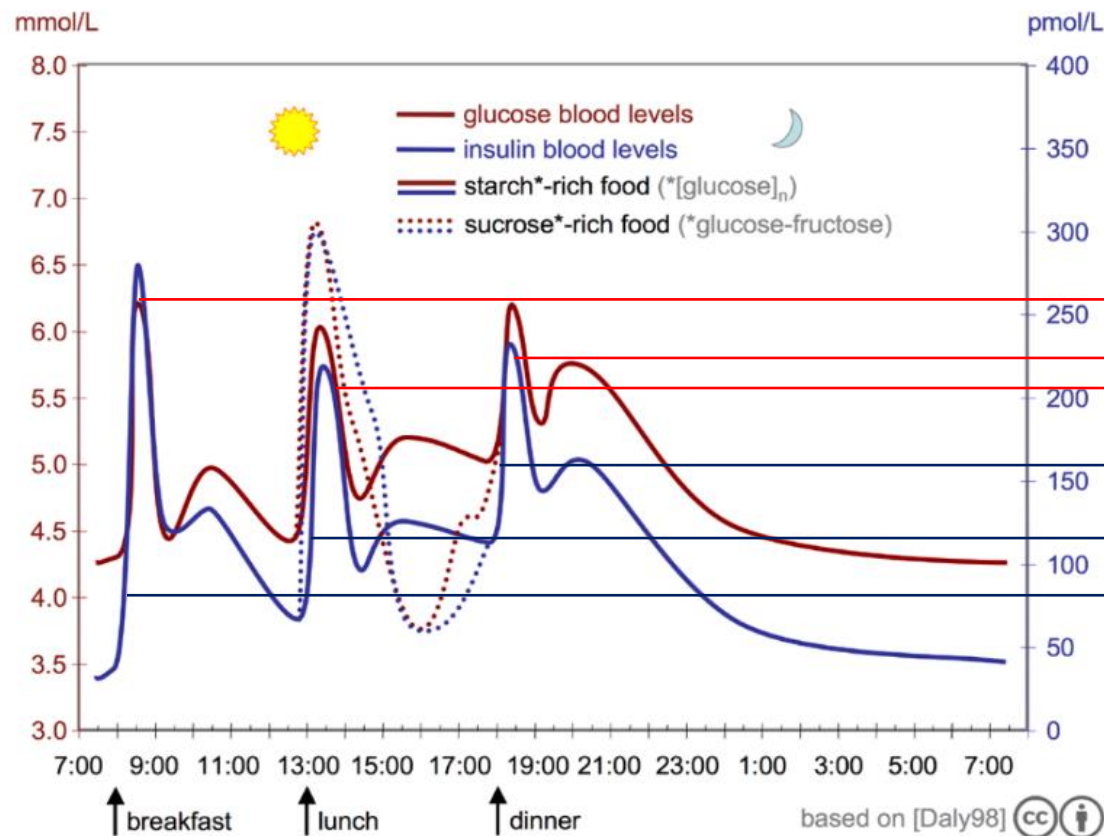
### Human Insulin



## 胰高血糖素

### Glucagon Hormone





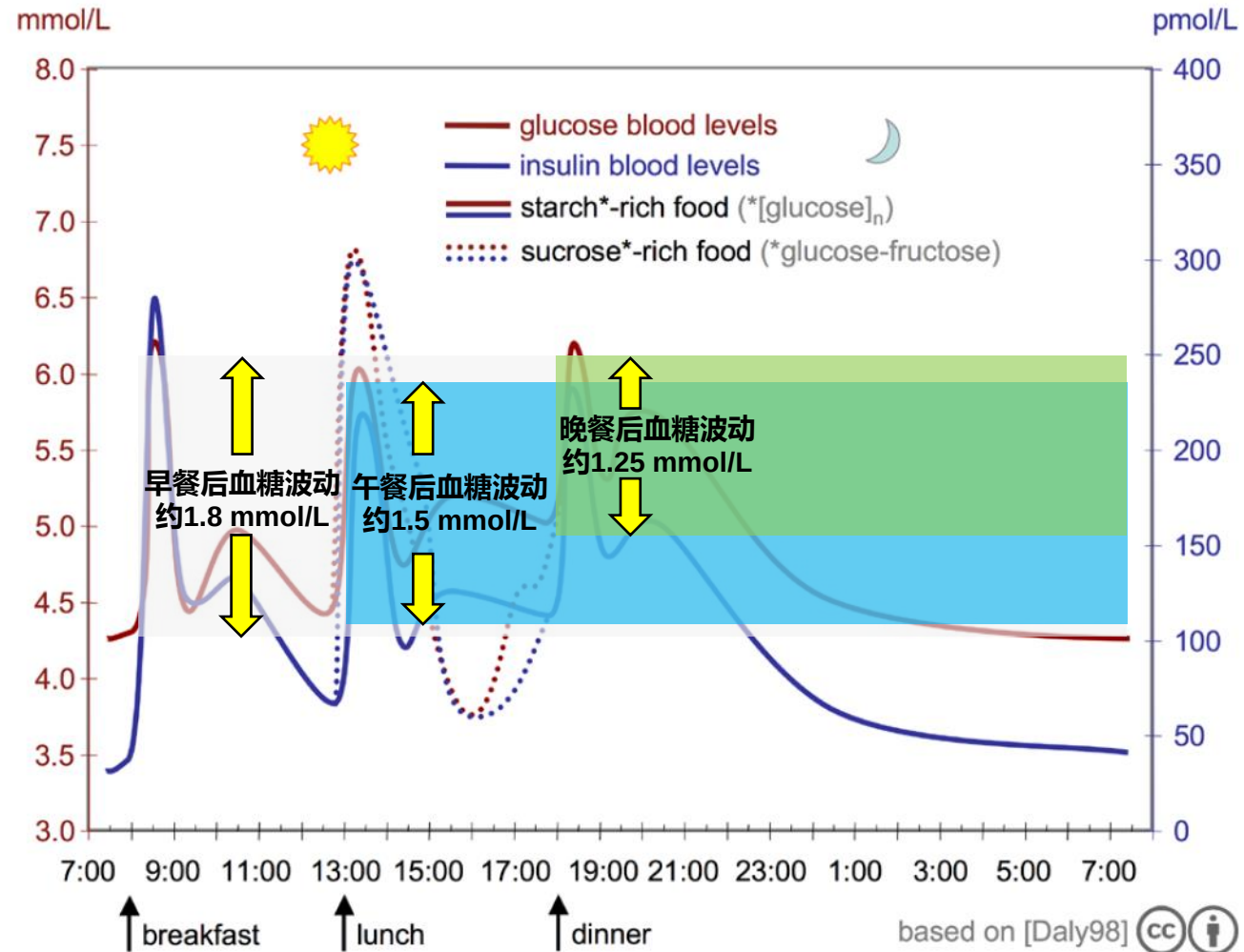
胰岛素水平早于餐后  
血糖峰值后的下落而  
快速降低

几乎与血糖升高同步，三餐后的胰岛素水平  
迅速升高

并且，精准的将血糖调控在  
6.5 mmol/L~4.0 mmol/L之间

健康个体拥有着一套快速而精准的血糖调节机制，让血糖波动维持在很小范围内





在胰岛素、胰高血糖素等综合调控下，健康人三餐前后的血糖波动维持在较小范围内



# PPGE：餐后血糖波动幅度

## 计算方法

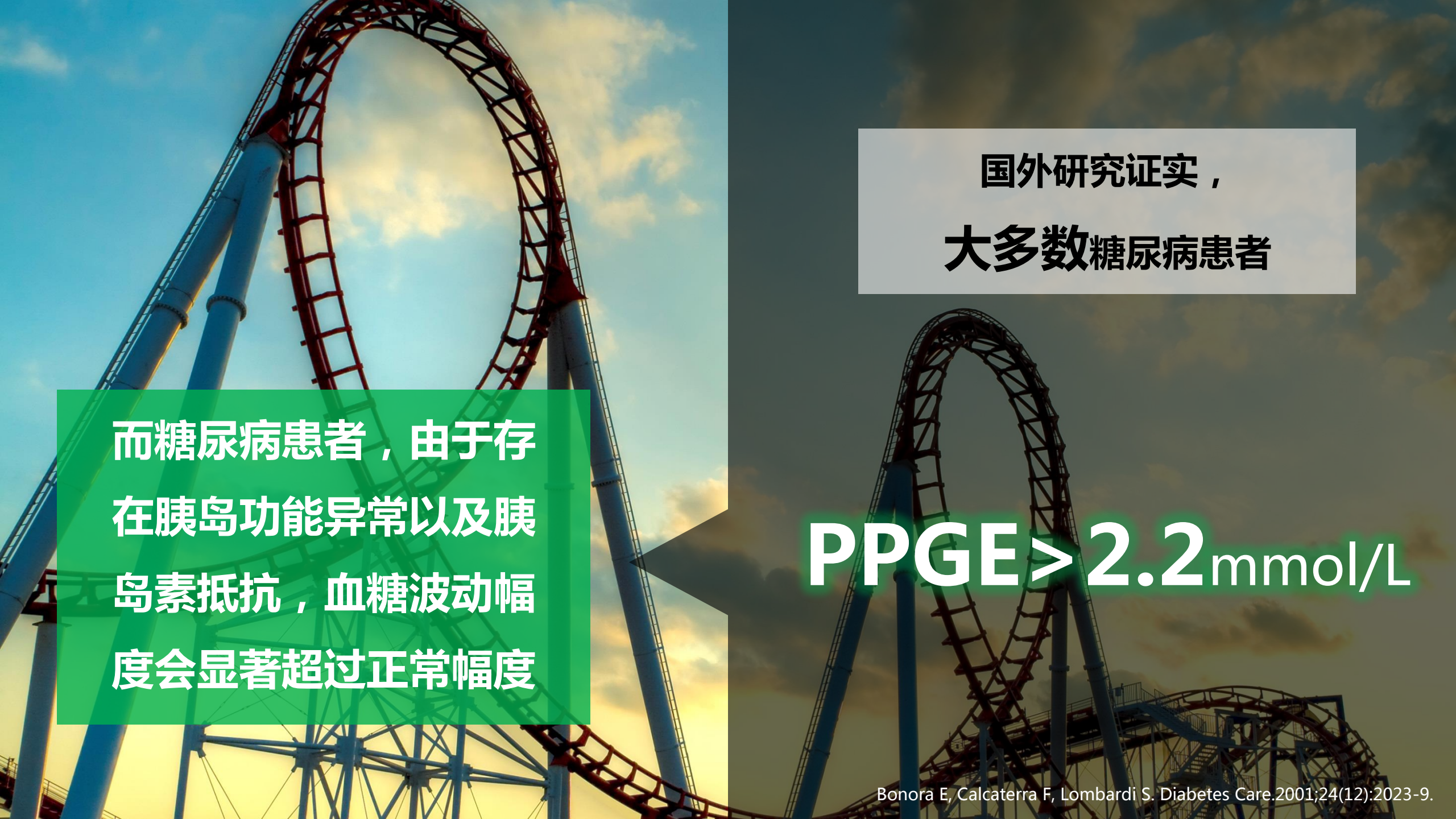
三餐后2h的血糖与其相应餐前血糖差值绝对值的平均值

国内学者贾伟平等的研究提示，**NGR人群**平均PPGE为

**$2.10 \pm 0.12$  mmol/L**





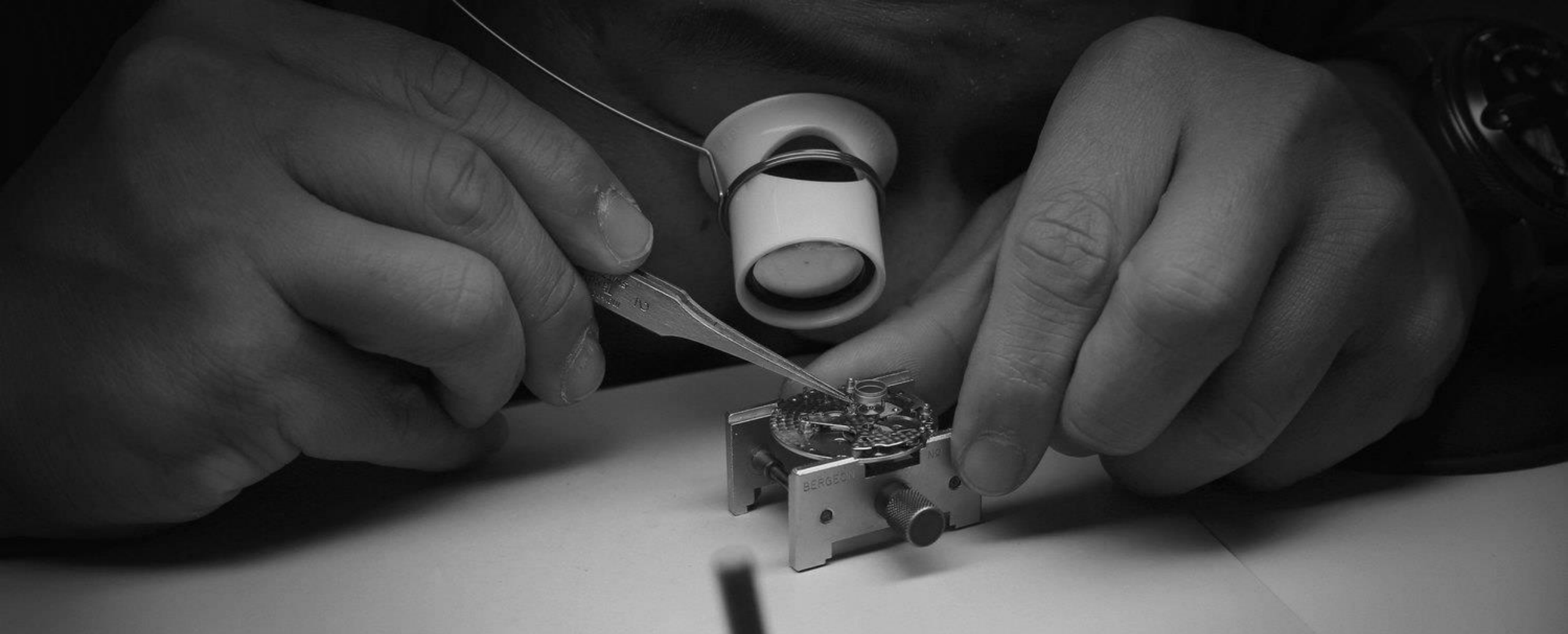


国外研究证实，  
大多数糖尿病患者

而糖尿病患者，由于存在胰岛功能异常以及胰岛素抵抗，血糖波动幅度会显著超过正常幅度

**PPGE > 2.2mmol/L**





一旦发现糖尿病患者血糖波动出现异常，我们就应该调整降糖方案，尽快缩小血糖波动的幅度

A close-up photograph of a person's midsection. Three circular white electrodes are attached to the skin on the left side of the abdomen. On the right side, a larger, white, heart-shaped sensor is attached, with a thin white tube extending from it. The person is wearing a dark blue denim belt with silver-colored buckles and a black device is clipped to the belt on the right side. The background is a plain, light-colored wall.

一直以来，MAGE被认为是  
评价血糖波动的“金指标”

但是，用于计算MAGE的CGMS 监测成本较高，操作相对复杂，不易在糖尿病人群中普及





不使用CGMS，我们  
是否还有简易的办  
法评价糖尿病患者的  
**血糖波动**？





# 新版《糖尿病患者血糖波动管理专家共识》给出实用建议：通过**指尖血糖**评价血糖波动

中华医学会内分泌学分会. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(8):633-636.



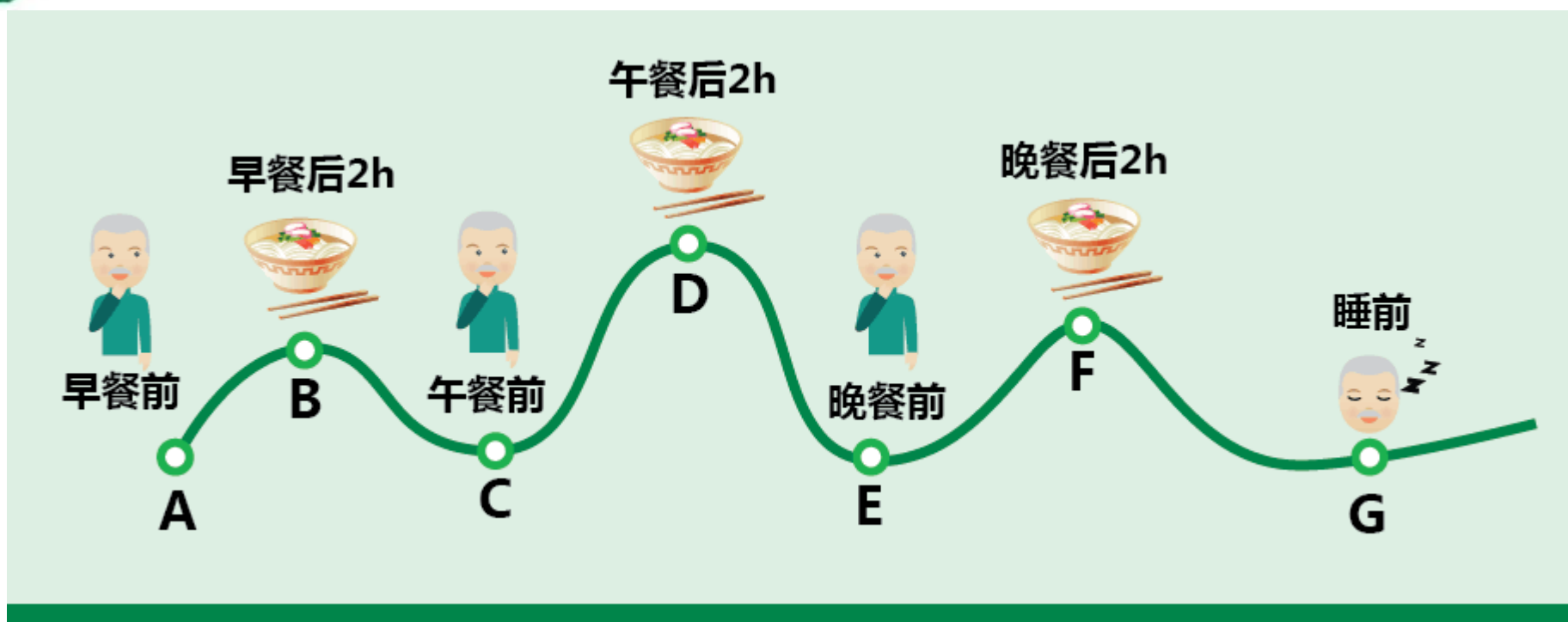
# PPGE (餐后血糖波动幅度)

<2.2 正常参考值  
mmol/L

定义  
及  
计算  
方法

三餐后2h的血糖与其相应餐前血糖差值绝对值的  
平均值

$$\text{PPGE} = \frac{(B-A) + (D-C) + (F-E)}{3}$$



A bowl of ramen with chopsticks. The bowl is white with a dark rim and contains a dark broth, thin noodles, and a soft-boiled egg. Steam is rising from the bowl. The bowl is on a dark wooden tray. A pair of wooden chopsticks rests on a white ceramic chopstick rest in the foreground. The background is a light-colored wooden surface.

为什么餐后血糖波动幅度  
(PPGE)的参考值定为

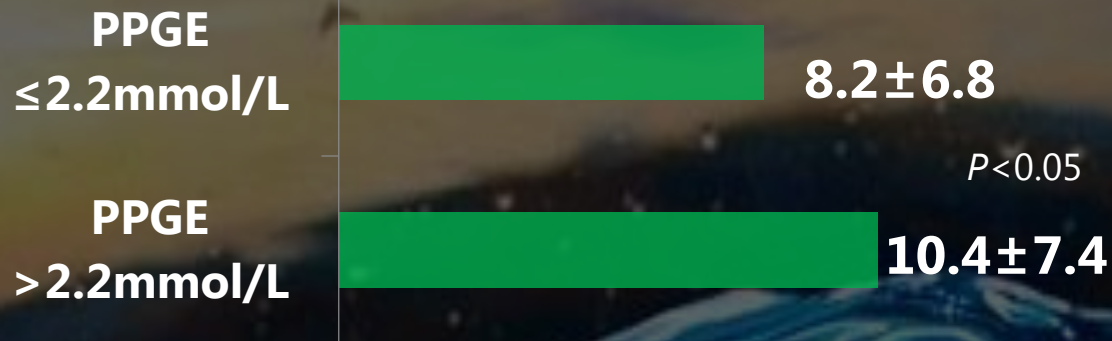
<2.2  
mmol/L



**PPGE > 2.2  
mmol/L**  
可识别并发症  
发生风险

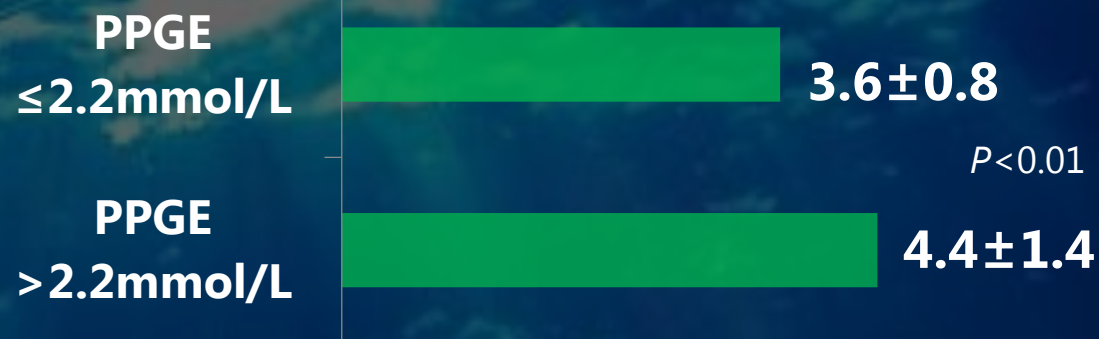
血糖波动增大  
提示预后不良

### 微血管病变



尿微量白蛋白排泄率 ( UAER ) 显著增高

### 血管内皮损伤



外周血循环内皮细胞 ( CEC ) 显著增高

共识指出：降糖药物对血糖波动的影响主要从  
**降低餐后血糖**和**低血糖风险**两个方面进行评价

| 分类           | 餐后血糖 | 低血糖风险 |
|--------------|------|-------|
| 二甲双胍         | ↓    | ↔     |
| 短效磺脲类促泌剂     | ↓↓↓  | ↑     |
| 格列奈类促泌剂      | ↓↓↓  | ↑↑    |
| α-糖苷酶抑制剂     | ↓↓↓  | ↔ 或 ↓ |
| DPP-4抑制剂     | ↓↓   | ↔ 或 ↑ |
| SGLT-2抑制剂    | ↓↓   | ↔     |
| 短效GLP-1受体激动剂 | ↓↓   | ↔ 或 ↑ |
| 餐时胰岛素或胰岛素类似物 | ↓↓↓↓ | ↑↑↑   |

注：↑ 增加；↓ 降低；↔ 中性



## 选择有效控制餐后血糖的药物治疗



### 对于没有条件实施CGMS的患者：

- 要求记录一日内3对血糖值  
( 三餐FPG+2hPPG )
- 采用简易指标 ( 如PPGE )  
评估血糖波动水平

鼓励患者通过**指尖血糖**评估血糖波动

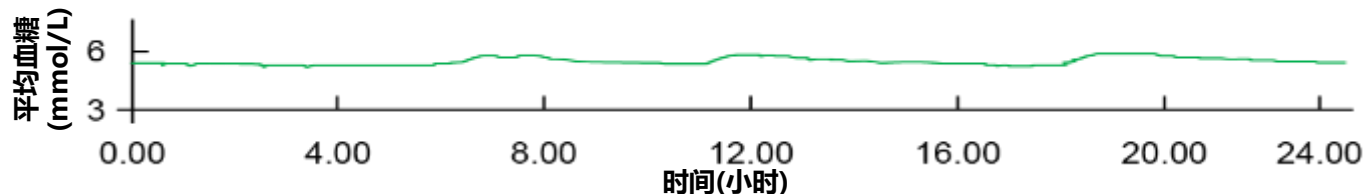
### 对于PPGE>2.2mmol/L的患者：

- 选择有效控制餐后血糖、同时不引起低血糖的药物
- 尽可能实现PPGE “达标”



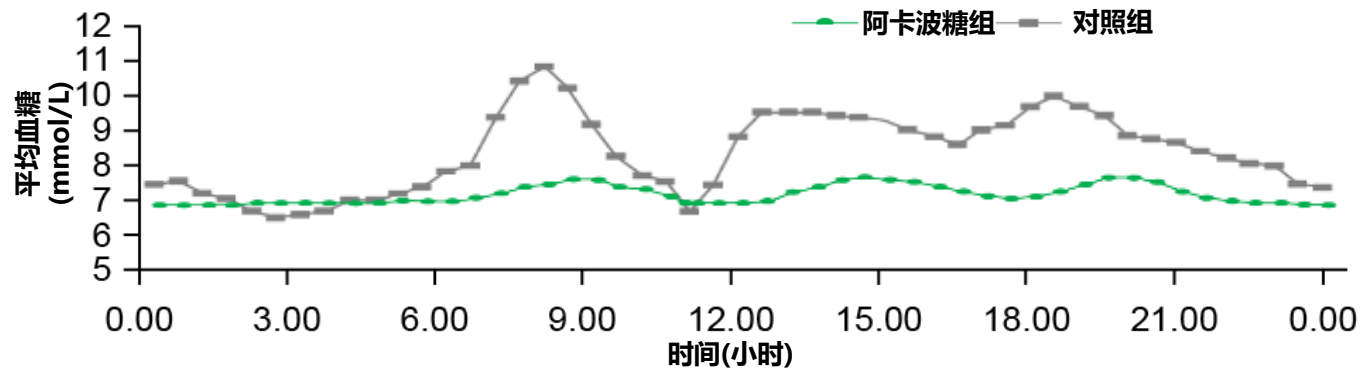
# 基于阿卡波糖独特的“消峰去谷”作用， 使其在血糖波动管理上相比其他OAD更具优势

正常人群<sup>1</sup>



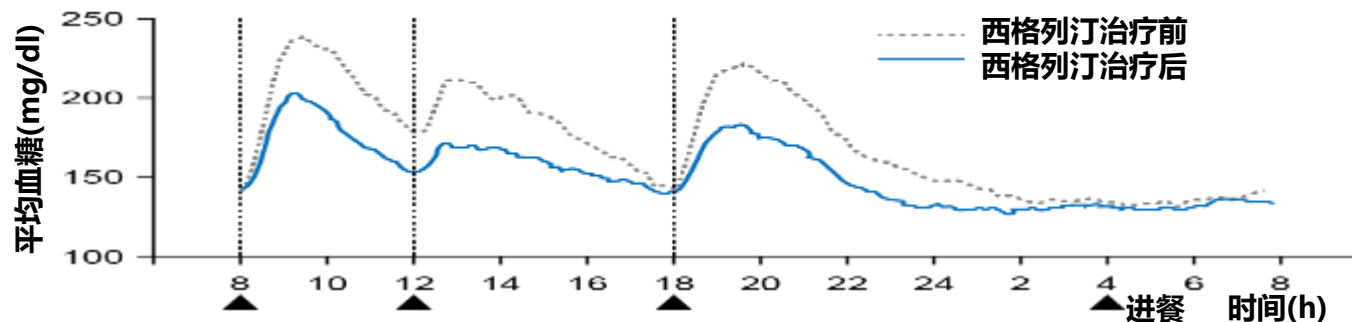
糖尿病患者<sup>2</sup>

阿卡波糖<sup>2</sup>



糖尿病患者<sup>3</sup>

DPP-4i<sup>3</sup>



1.周健等.中华医学杂志.2006;4;86(14):970-5.

3.Mori Y, et al. Diabetes Technol Ther. 2011 Jul;13(7):699-703.

2.李晓静,等.中华内分泌代谢杂志. 2012;28(2)140-143.

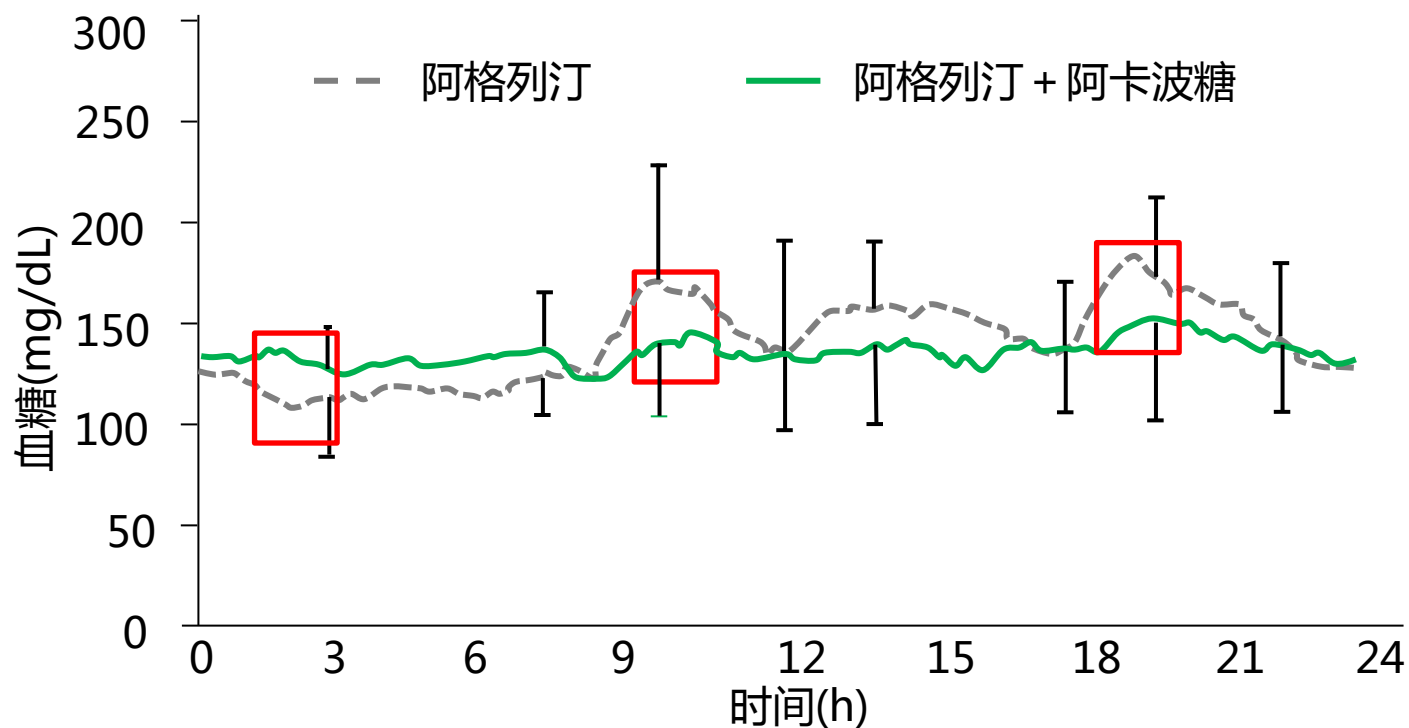


# 阿卡波糖可显著改善 DPP-4i相关的 血糖波动

研究纳入10例接受阿格列汀(25mg/d)治疗  
控制不佳的2型糖尿病患者

加用阿卡波糖(300mg/d)治疗, 采用24h连续血糖监  
测系统监测血糖水平

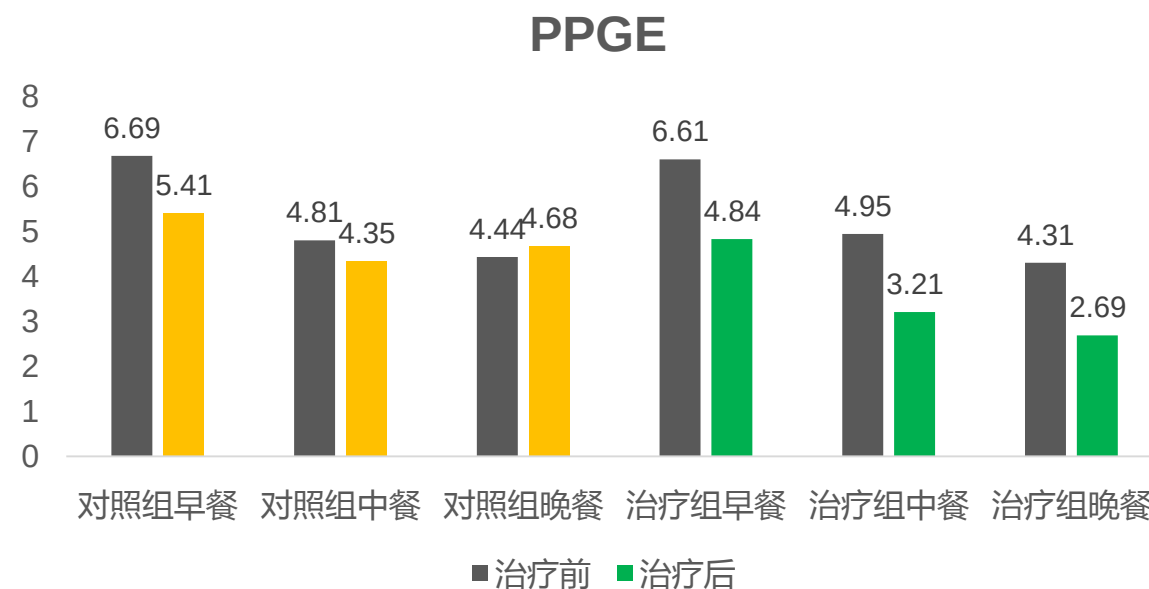
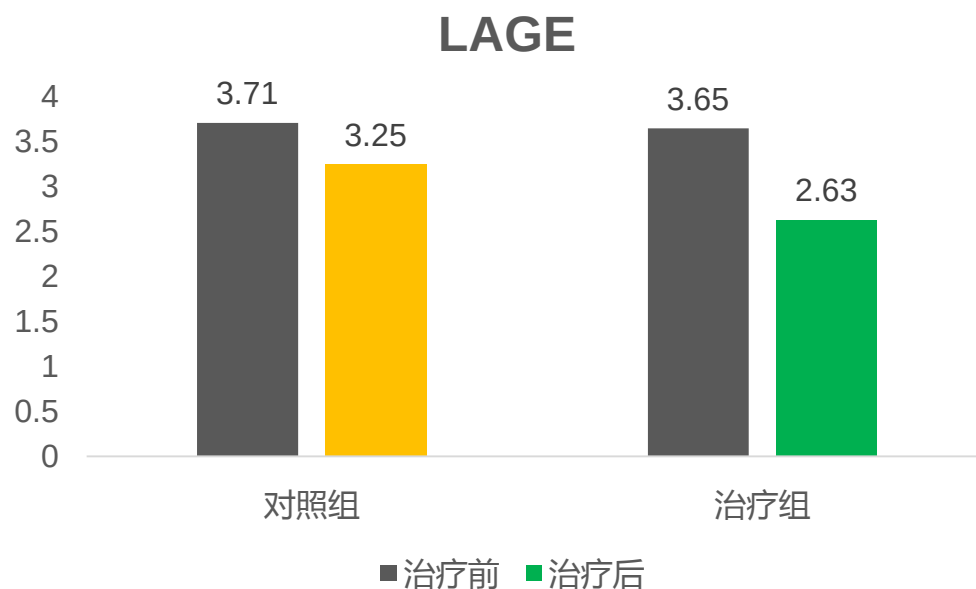
旨在评估阿卡波糖对阿格列汀控制不佳的2型糖尿病患者的影响



## 阿卡波糖联合胰岛素，有效改善血糖波动

2 型糖尿病患者100例，两组患者性别、年龄、病程比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。连续治疗12周。

- 治疗组：肝精胰岛素+阿卡波糖
- 对照组：预混胰岛素



- 治疗12周后，研究组患者LAGE、PPGE（早、中、晚）均低于对照组，差异有统计学意义（ $P>0.05$ ）
- 结论：2型糖尿病患者，选择甘精胰岛素联合阿卡波糖进行治疗，对于改善患者胰岛功能有重要作用，能够平缓血糖波动，降低低血糖发生率。



## 总结

- 2017年诺贝尔医学及生理学奖获得者从既有发现出发，经过深入思考和研究，发现了果蝇生物钟的生理学基础
- 人体就像一台精密而复杂的机器，精准调控着一切生理功能，血糖调节也是如此
- 健康人三餐前后的血糖波动幅度并不大，餐后血糖波动幅度（PPGE） $<2.2$  mmol/L
- 但糖尿病患者由于存在胰岛功能异常以及胰岛素抵抗，血糖波动幅度会显著超过正常幅度，增加并发症风险
- 针对血糖波动较大的患者，在选择降糖药物时，应从降低餐后血糖、减少低血糖两个方面进行综合考虑