

Exploration of the new teaching mode for the reform in the integration of genetics and diabetology in the learning curriculum systems

Li-mei Liu

Shanghai Diabetes Institute, Department of Endocrinology and Metabolism, the Sixth People's Hospital, Shanghai, China

Received: Aug 04, 2015

Accepted: Aug 20, 2015

Published: Dec 31, 2015

DOI: 10.14725/jenc.v3n2a1272

URL: <http://dx.doi.org/10.14725/jenc.v3n2a1272>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Diabetes is a genetically heterogeneous disease. Therefore, according to its pathophysiological and clinical characteristics, it can be divided into four types: type 1, type 2, other special types and gestational diabetes, which can be also classified into monogenic form and polygenic susceptibility form of diabetes according to mutations or variations in causing genes. As the research progress of molecular genetics, mutated pathogenic genes of familial hereditary diabetes mellitus are gradually clarified, the “precision medicine” time for genetic diagnosis and individualized drug targeted therapy of special types of diabetes, which is functionally characterized by genetic defects of islet β cells with monogenic mutations, has come! Studies for special types of diabetes, as model of polygenic susceptibility forms of diabetes, will accelerate the latter's development of precision medicine. Thus, for the teaching system of medical undergraduate students, it is imperative to study the reform in the integration of genetics and diabetology in the learning curriculum systems.

Key Words

Integration; Genetics; Diabetology; Precision medicine; New teaching mode

整合遗传学与糖尿病学课程体系之新教学模式探讨*

刘丽梅

上海交通大学附属第六人民医院 上海市糖尿病研究所内分泌代谢科, 上海, 中国

通讯作者: 刘丽梅, E-mail: lmliu@sjtu.edu.cn

*基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81471012、编号: 81270876、编号: 30771022、编号: 30971384); 上海市科委优秀学科带头人基金(编号: 10XD1403400); 上海交通大学医学院教育研究课题(编号: YB150612)

【摘要】糖尿病是遗传异质性疾病。因此, 根据其病理生理和临床特点进行的四种分型即 1 型、2 型、特殊类型和妊娠糖尿病, 可以归结为根据其致病基因突变/变异特点进行的遗传学分型即单基因突变型和多基因易感型糖尿病。随着分子遗传学研究的进展, 家族遗传性糖尿病致病基因及突变的逐步阐明, 引发胰岛 β 细胞功能遗传缺陷的、单基因突变型特殊类型糖尿病的基因诊断和个体化药物靶向治疗的“精准医疗”时代已经到来。特殊类型糖尿病作为多基因易感型糖尿病的模式, 其研究进步必将加速后者精准医疗的进程。因此, 针对医学院本科生的教学系统, 整合遗传学与糖尿病学课程体系改革的研究势在必行。

【关键词】整合; 遗传学; 糖尿病学; 精准医疗; 新教学模式

随着对糖尿病分子病因认识的深入, 其分型和诊疗也在不断改进和变迁。目前国内医学院校采取根据患者临床表现、病理、生化、影像学特点, 进行口服降糖药、联用胰岛素治疗来判断预后的经典诊疗教

学模式, 很难认清糖尿病的分型病因, 严重阻碍了通过基因诊断可实现个体化药物靶向治疗患者的诊疗与预后。因此, 运用“精准医疗”战略, 整合遗传学与糖尿病学课程体系, 促进基因诊断——药物靶向治疗理念导入糖尿病诊疗教学的新模式研究与实践, 是教学改革发展的必然趋势。

1 糖尿病研究与临床诊疗现状

1.1 糖尿病流行病学研究与分型诊疗 全国最新糖尿病流行病学调查结果显示, 中国 18 岁以上成年人中糖尿病患病率已从 2010 年的 9.7% 上升至 2013 年的 11.6%^[1-2], 中国已超越印度, 成为“世界第一”糖尿病大国! 持续的高血糖导致糖尿病肾病等各种慢性血管并发症患者人数剧增, 给国民健康带来巨大威胁, 同时糖尿病的卫生保健支出已经成为患者及其家庭和社会的巨大经济负担^[3]。

随着对糖尿病病理生理认识的深入, 糖尿病的分型也在不断改进和变迁。20 世纪 90 年代末, ADA/WHO (美国糖尿病协会/世界卫生组织) 提出了以病因学为基础的糖尿病分型, 将糖尿病的分型从经典的 1 型糖尿病和 2 型糖尿病分为四大类型, 即: 1 型糖尿病、2 型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠糖尿病^[4-5], 这种分型开启了糖尿病是遗传异质性代谢性疾病的表述时代。

1.2 糖尿病与遗传 从遗传学分类来讲, 糖尿病分为单基因突变型和多基因易感型。通常我们说的糖尿病属于多基因易感型, 而单基因型糖尿病是指特殊类型的糖尿病。单基因突变型-特殊类型糖尿病, 以发病年龄早、呈家族遗传性(母系遗传、常染色体显性遗传)为特征, 可通过基因诊断明确分型和确定靶向药物治疗方案; 是研究患病率最高的 2 型糖尿病致病基因和病理生理机制的最佳模型; 亦为近 20 年来糖尿病研究和转化医学取得最显著进展的类型。

特殊类型糖尿病以胰岛 β 细胞功能遗传缺陷型为主, 包括线粒体基因突变型糖尿病 (MDM)、青少年成人起病型糖尿病 (MODY) 和新生儿糖尿病 (NDM) 三大类^[6]。而无论是呈母系遗传的、以 tRNA^{Leu (UUR)} 3243A→G 点突变作为国际公认的糖尿病致病基因突变位点的 MDM; 还是呈常染色体显性遗传的、至少有 (HNF4A/MODY1, GCK/MODY2, HNF1A/MODY3, IPF1/MODY4, HNF1B/MODY5, NEUROD1/BETA2/MODY6 和 CEL/MODY7) 7 种已经明确致病基因分型的 MODY; 亦或是 ZAC/HYAMI 基因印迹缺陷导致暂时性新生儿糖尿病 (TNDM)、KCNJ11 基因突变导致的永久性新生儿糖尿病 (PNDM), 都可以通过基因诊断来分型, 并确定药物靶向治疗方案。

1.3 糖尿病基因诊断现状与水平 如果以中国最新流行病学调查发布的糖尿病患病人数为 9240 万~1.19 亿^[1,2], 而线粒体(基因突变)型糖尿病 (MDM) 的患病率在口服降糖药失效的 2 型糖尿病中占 2.5%~11.1%^[7], MODY 的患病率为糖尿病人数的 1%~2%^[8]计算, 这些中国单基因-特殊类型糖尿病患者人数至少应在 500 万以上, 意味着在只有通过 DNA 检测才能确定 MDM 以及 MODY 诊断与分型的今天, 至少超过 500 万中国 MDM 和 MODY 患者尚未得到取决于基因诊断结果的个体化治疗, 而他们家族的亲属亦因得不到正确的遗传信息而暴露于日益增加的糖尿病风险之中^[9]。此外, 单基因突变型-特殊类型糖尿病患者, 常因重叠的或非典型临床特征而极易被误诊为 1 型糖尿病或 2 型糖尿病, 而且未做基因诊断和漏诊者至少超过 98% 以上^[10]。因此, 单基因-特殊类型糖尿病的防治形势十分严峻。

2 糖尿病教学模式、教学改革与发展趋势

目前国内医学院校所进行的, 根据 ADA/WHO (美国糖尿病协会/世界卫生组织) 的糖尿病分型与诊断标准, 针对糖尿病患者临床症状、体征、生化学和影像学检查结果, 试验性使用口服降糖药(单独或联合用药)、或血糖难以控制者单独用或联用胰岛素治疗的经典教学模式^[11], 很难使学生从真正意义上认清糖尿病的病理生理和遗传异质性, 从而在客观上严重阻碍了通过基因诊断可以实现个体化药物靶向治疗的糖尿病患者的诊疗和预后。

迄今为止,国内、外尚无将遗传学与糖尿病进行合理整合的教学模式。上海市糖尿病临床医学中心是院士单位,在糖尿病的遗传,特别是特殊类型糖尿病的遗传研究和临床诊疗方面位居世界前列。该中心是制订中国2型糖尿病防治指南(2013年版)^[12]、提出《线粒体基因突变糖尿病的现状与筛查与诊治的建议》^[7,13]、主编《特殊类型糖尿病》^[14]、专家笔谈“MODY的特点、基因诊断与转化医学”^[9]、发现首个中国MODY致病基因和发病机理^[10]、和找到世界第三例/中国第一例NeuroD1/MODY6致病基因突变并研究致病机理,集内分泌-糖尿病医、教、研于一体的上海市糖尿病临床医学中心。因此,整合遗传学与糖尿病学课程体系,开展教学改革,有先进的理念,重要的研究成果和独到的教学经验的支撑。同时,以转化医学为理念,以分子遗传学为根本、以临床诊疗为依托,将遗传学贯穿糖尿病教学始终,建立国内领先、与国际接轨的“将遗传学与糖尿病学进行整合的教学新模式”,也是与时俱进、开拓创新的教学改革发展的必然产物。

特殊类型糖尿病研究进展,对糖尿病个体化诊疗的转化医学起到了巨大的推动作用,不同基因突变的携带者治疗方式也有显著不同,如胰岛 β 细胞钾离子通道Kir6.2蛋白编码基因KCNJ11的激活与失活突变虽然速途同导致糖尿病的发生,但治疗方法显著不同^[10]。这与以往单纯从生理生化、诊断、药理等进行的教学有本质上的区别。因此,用精准转化医学策略,应对现代糖尿病患者的诊治,将遗传学与糖尿病学进行整合的教学新模式的研究与实践势在必行。

根据这个趋势,可以将遗传学整合到糖尿病的教学之中,为学生系统讲解以遗传学分型为基础的单基因突变型-特殊类型糖尿病和多基因易感型2型糖尿病的致病基因理论,使学生从真正意义上认清糖尿病的病理生理和遗传异质性,从而为早发现、早诊断、早治疗糖尿病,防止糖尿病并发症,做好了充足的遗传学基础准备。

此外,这种整合式教学模式也可以应用于内科学其他亚学科-血液内科疾病,如白血病的教学。急性早幼粒细胞白血病(APL)是造血系统恶性克隆性疾病,99%以上的APL患者具有特征性染色体异常t(15;17)(q22;q12),是APL发病及使用全反式维A酸(ATRA)及砷剂治疗有效的分子基础^[15]。因此,在白血病的教学中,也可以将遗传学与白血病进行整合,使学生真正认识到白血病的发病以及靶向治疗的遗传分子基础,对白血病进行基因诊断,可以做到早发现、早诊断、早治疗,实现其精准的基因诊断-药物靶向治疗。

3 展望

开展整合遗传学与糖尿病学的教学新模式的研究为新医学^[16]所倡导,是内分泌代谢病-糖尿病教学的改革与实践。在糖尿病的临床诊疗中,通过开展基因诊断,可以做到早发现、早诊断、早治疗,实现糖尿病的一级预防。而且这种基因诊断-药物靶向治疗是有的放矢,而非试验性治疗,可望成为用精准转化医学策略,应对现代糖尿病患者诊疗的临床与教学新常态。

【参考文献】

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362:1090-1101.
- [2] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310:948-959.
- [3] Alcorn T and Ouyang Y. Diabetes saps health and wealth from China's rise [J]. Lancet, 2012, 379:2227-2228.
- [4] American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus [J]. Diabetes Care, 1997, 20:1183-1197.
- [5] Zargar AH, Wani AA, Laway BA, et al. Prevalence of diabetes mellitus and other abnormalities of glucose tolerance in young adults aged 20-40 years in North India (Kashmir Valley) [J]. Diabetes Res ClinPract, 2008, 82:276-281.
- [6] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes care, 2013, 36:67-74.
- [7] Xiang KS, Wang YY, Wu SH. Mitochondrial tRNALeu (UUR) gene mutation diabetes mellitus-the estimated prevalence, clinical features and the approach for genetic diagnosis [J]. Chin J Diabetes, 1995, 3 (3):129-135.
- [8] Vaxillaire M and Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes [J]. Endocr Rev, 2008, 29:254-264.

- [9] 刘丽梅. 青少年的成人起病型糖尿病的特点、基因诊断与转化医学 [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(1):5-9.
<http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.01.002>
- [10] Limei Liu, Kazuaki Nagashima, Takao Yasuda, et al. Mutations in KCNJ11 are associated with the development of autosomal dominant, early-onset type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2013, 56: 2609-2618.
- [11] 葛均波,徐永健.内科学 [M].北京:人民卫生出版社, 2013: 733-756.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中华糖尿病杂志, 2014,7:447-498.
<http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.07.004>
- [13] 中华医学会糖尿病学分会. 线粒体基因突变糖尿病的现状 & 筛查与诊治的建议[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(28):1951-1956.
<http://dx.doi.org/10.3760/j.issn:0376-2491.2005.28.003>
- [14] 项坤三.特殊类型糖尿病[M].上海:上海科技出版社, 2011.
- [15] 葛均波,徐永健.内科学 [M].北京:人民卫生出版社, 2013:578-592.
- [16] 贺林. 新医学是解决人类健康问题的真正钥匙——需“精准”理解奥巴马的“精准医学计划” [J]. 遗传, 2015, 37(6):613-614.