



内分泌学百年回眸与未来

李乃适[†], 李梅[†], 张茜, 段炼, 陈适, 夏维波^{*}

中国医学科学院&北京协和医学院, 北京协和医院内分泌科, 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 北京 100730

[†]同等贡献

^{*} 联系人, E-mail: xiaweibo8301@163.com

收稿日期: 2021-06-06; 接受日期: 2021-07-19; 网络版发表日期: 2021-08-16

摘要 内分泌学作为20世纪初的一门新兴学科, 百年来获得了长足的进展. 北京协和医院在这一领域亦曾作出不少贡献. 而近年来层出不穷的新技术为内分泌学领域的诊疗带来了新的突破. 本文回顾了内分泌学的历史及北京协和医院在内分泌领域的贡献, 并对学科的未来发展进行了深入思考.

关键词 内分泌学, 北京协和医院, 转化医学, 精准医学, 肾性骨营养不良

2021年9月, 北京协和医院将迎来百年华诞. 从1921年到2021年, 北京协和医院内分泌团队和国内同道, 在内分泌领域不断潜心探索, 取得了丰硕成果, 引起医学界的广泛关注. 回眸内分泌学百年发展征程, 展望学科未来, 我们将不断探索人体内分泌代谢调控机制, 阐明内分泌疾病发生、发展规律, 发掘疾病精准诊断及治疗策略, 并将新技术不断用于疾病的研究、诊断及治疗中, 开启内分泌学的新纪元.

1 百年求索成就斐然

在内科学的各经典分支领域里, 内分泌学是一门相对较年轻的学科. 尽管古代医学很早就有内分泌疾病的记载, 如古埃及对糖尿病的经典临床表现的描述^[1], 中国古代用海狗有效治疗地方性甲状腺肿的记录^[2], 但内分泌的概念直至1885年才由Claude Bernard提出^[3], 而真正成为一学科领域要从100多年前Starling提出激素的概念并指出内分泌系统是哺乳动物的

一种调节系统开始^[4]. 其后几十年内, 随着生物化学的进展, 各种激素陆续被提纯并作为药物投入临床运用, 临床内分泌学作为一个新兴学科才得以迅速发展壮大.

胰岛素的分离提取是各种内分泌激素中最为引人注目. 在整整100年前, 人类正在苦苦探索如何应对糖尿病这种“不治之症”. 1921年7月, Banting和Best^[5]成功提取胰岛素, 此后迅速试用于临床糖尿病诊治并取得轰动性效应, 在1923年获得了诺贝尔奖. 而在发现胰岛素的同年9月, 北京协和医院正式开业, 在胰岛素供不应求之际, 协和首任内科主任McLean被任命为多伦多大学胰岛素分配委员会东亚区负责人^[6]. 因此胰岛素在中国的使用与世界基本同步, 在北京协和医院的应用记载可追溯到1923年7月^[7].

胰岛素的成功应用掀起了全球生物化学界分离提取激素的热情, 各种激素分泌不足产生的内分泌疾病因此得到有效治疗, 部分激素分泌过多所致的内分泌疾病也通过拮抗激素的使用而得到一定缓解. 在激素

引用格式: 李乃适, 李梅, 张茜, 等. 内分泌学百年回眸与未来. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 912-919

Li N S, Li M, Zhang Q, et al. Endocrinology: the past 100 years and the future (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 912-919, doi: [10.1360/SSV-2021-0191](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0191)

提取前, 这类疾病的治疗往往应用动物内分泌器官的“浸膏”, 其稳定性难以保证. 至20世纪70年代, 各种经典内分泌激素的分离、提取取得成功, 逐渐进入临床使用. 但对于蛋白质类激素来说, 纯度和种属差异一直困扰着内分泌医生, 其产生的各种超敏反应也难以处理. 中国于1965年用化学方法合成了人胰岛素^[8], 但因成本问题未能投入临床应用. 此后色谱技术和基因工程技术的兴起将这一问题完美解决, 从此所有蛋白质类激素均以与人类相同的分子被临床应用, 且在此基础上获得了多种激素类似物以满足临床需求. 仍以胰岛素为例, 单峰纯胰岛素制剂和基因重组人胰岛素上市后, 胰岛素制剂过敏的发生率大幅降低. 而在基因工程技术又合成了多种速效胰岛素类似物与超长效胰岛素类似物, 使胰岛素治疗方案进一步精细化.

除蛋白质类激素外, 维生素D、多种甾体激素(如皮质醇、醛固酮)、甲状腺激素也被分离提取, 这些激素在疾病中的病理生理机制也逐渐被阐明. 以维生素D为例, 从19世纪末就开始了其对钙磷代谢影响的研究, 但直至20世纪70年代, 才阐明维生素D是转化为1,25-双羟维生素D而发挥生理作用的^[9]. 在维生素D缺乏性疾病中, 佝偻病和骨软化症较多见. 因佝偻病最初由英国工业革命所致空气污染加重而明显增多, 从而引起社会关注, 因此又称“英国病”, 用维生素D治疗有效. 来自苏格兰的妇产科传教士医生马士敦(J. P. Maxwell)长期在中国行医, 高度重视中国妇女的骨软化症, 并进行了流行病学研究^[10]. 1920年马士敦就任北京协和医院妇产科主任以后, 这类疾病在协和受到高度重视, 以刘士豪为核心的内分泌与肾脏团队对佝偻病和骨软化症进行了大量临床研究, 对其诊治提出了许多极其实用的方案. 他们对其中一类特殊人群——慢性肾功能不全后出现的骨软化症或佝偻病进行了详细的代谢研究, 实验数据提示这类患者用维生素D治疗无效, 但用结构非常接近维生素D的药物双氢速变固醇治疗有效. 由此刘士豪和朱宪彝^[11]著文在1942年发表于*Science*, 提出“肾性骨营养不良”的疾病命名, 得到国际公认. 不仅如此, 他们提出机制假说: 维生素D在肾衰时会被灭活, 而双氢速变固醇则不受影响, 这一思路其实已经和真正的机制在逻辑上一致^[12], 但最终的正确认识直至30年后才被DeLuca和Schnoes^[13]用动物实验清晰阐明. 由此可见, 尽管近100多年来有关内分泌疾病的研究突飞猛进, 但在探索机理方面, 人类依然

步履维艰.

内分泌激素作为药物应用于临床大大丰富了人类对内分泌疾病的认识. 以胰岛素为例, 在1922年胰岛素开始临床使用后, 当年就发现胰岛素过量可导致低血糖. 1924年胰岛素瘤的可能性被提出, 来源于1例未注射胰岛素而发生低血糖症患者, 1927年被证实, 1929年发现手术成功切除胰岛素瘤的病例^[14]. 我国于1934年在北京协和医院诊断了1例胰岛素瘤患者, 经手术治疗痊愈. 刘士豪用该例手术标本尝试了胰岛素的生物学测定, 数据表明该瘤体胰岛素浓度达到正常牛胰腺组织胰岛素浓度的3倍, 从而从另一方面证实了胰岛素瘤的诊断^[15]. 随着手术技术和影像技术的发展, 激素分泌性内分泌腺肿瘤逐渐能够进行手术治疗; 而随着对内分泌腺(包括手术切除的内分泌腺瘤标本)组织和细胞的深入研究, 内分泌腺瘤表面受体表达状况逐渐得以阐明, 相应受体配体作为药物也顺理成章. 如垂体生长激素瘤表面表达生长抑素受体, 用生长抑素类似物治疗有效. 经过筛选, 目前奥曲肽和兰瑞肽成为治疗垂体生长激素瘤的重要药物^[16]. 而对激素作用机制的研究又逐渐阐明激素作用的靶点及其下游作用机制, 也促成了不少药物成功应用于临床. 仍以生长激素瘤为例, 生长激素通过靶细胞表面的受体发挥生理学作用, 而生长激素受体拮抗剂——培维索孟, 则有效地控制了肢端肥大症患者的临床表现^[17]. 在这些新型药物的使用中, 相关治疗方案疗效和不良反应为内分泌医生逐渐认识, 进一步促成了治疗方案的优化. 如生长抑素类似物被应用后, 北京协和医院史轶懿团队^[18]在临床研究发现其导致胆囊结石的不良反应, 在国际上引起很大关注. 当前有关激素分泌性内分泌腺瘤多归入神经内分泌肿瘤, 长期是国际研究热点之一.

内分泌疾病的诊断多年来受制于激素测定. 由于血液中激素水平极低, 因此很长时期内, 内分泌疾病诊断主要依赖临床表现及激素变化引起的代谢物改变来间接推断. 1959年Yalow和Berson^[19]建立胰岛素的放射免疫测定法, 改变了临床内分泌学的诊断能力, 成为各国内分泌学界的努力方向. 1962年, 北京协和医院刘士豪团队开始尝试建立胰岛素放射免疫测定法, 后因“文化大革命”未能进入临床应用. 至20世纪70年代后期, 北京协和医院内分泌科开始建立生长激素放射免疫测定法, 于1977年建成^[20]. 此后各种经典激素的放

射免疫测定法陆续建成, 并确定了国人的正常值与病理值范围, 对部分激素水平变化极大的疾病, 进一步建立了内分泌功能试验的正常值和病理值。我国内分泌疾病的诊断能力也由此显著提高, 达到国际先进水平。

疾病人群研究尤其是队列研究在当代越来越受重视, 内分泌疾病也不例外, 对1型糖尿病人群的DCCT研究和对2型糖尿病人群的UKPDS研究是其中最著名的^[1]。早在1937年, 王叔咸对北京协和医院405例糖尿病住院患者的回顾性临床研究是1949年前我国最大规模的人群研究^[21,22], 在国际上也有一定影响力。1964年, 刘士豪在首都钢铁厂职工人群开展糖尿病流行病学调查, 但因“文化大革命”中断。1978年, 北京协和医院池芝盛等人^[23]根据酒仙桥糖尿病人群资料, 提出中国人空腹血糖截点为125 mg/dl (6.9 mmol/L), 与后来ADA 1997年提出、被WHO采纳并沿用至今的标准 126 mg/dl (7 mmol/L)高度一致。1986年, 潘孝仁、李光伟等领导的大庆IGT人群及其随访研究在国际糖尿病预防领域影响深远^[24]。此后, 我国开展了数次糖尿病流行病学调查^[25~28], 均受到国际重视。在甲状腺疾病领域, 朱宪彝^[29]在中华人民共和国成立后对甲减人群的临床研究, 滕卫平等^[30]对甲状腺疾病流行病学研究和夏维波等人^[31]对我国骨质疏松症的流行病学研究均得出非常重要的推论, 对我国卫生政策产生了一定的影响。

继生物化学以后, 分子生物学和遗传学的兴起再次加速内分泌学的进展。无论是激素的合成、分泌、调节、作用靶点、靶细胞信号转导, 还是遗传学基因多态性和基因突变对内分泌代谢疾病的影响, 人类对内分泌学的认识从未达到今天的深度和广度。我国学者在此领域作出了卓越贡献, 如20世纪90年代曾正陪等人^[32]对内皮素的研究, 孟迅吾等人^[33,34]对骨质疏松症的基础与临床研究, 21世纪初宁光团队^[35]对肾上腺疾病及其他遗传性内分泌疾病发病机制的研究, 赵家军团队^[36]对促甲状腺激素调控脂质代谢的研究, 贾伟平等人^[37]对2型糖尿病发病机理和临床诊治技术的研究, 廖二元团队^[38]对绝经后骨质疏松症的发病机制及诊治研究, 周智广团队^[39]对糖尿病免疫诊断与治疗关键技术的研究, 翁建平等^[40]对2型糖尿病新治疗方案的研究等。在当今生命科学新技术不断涌现, 内分泌学的发展必将进一步推进。

2 新技术层层涌现, 疾病诊断快速发展

激素检测在内分泌疾病诊断、疗效评估及预后判断方面至关重要。随着检测技术发展及对内分泌疾病认识深入, 免疫检测法的缺点逐渐显现, 如自身抗体干扰、与类似物存在交叉反应等。近年, 国内外激素检测技术已逐步从免疫法步入具有高特异性、高灵敏度、高通量等优点的质谱法(LC-MS/MS), 为疾病诊断及治疗提供更精准、更全面的信息。LC-MS/MS可同时准确、高效检测多种激素, 提升了嗜铬细胞瘤^[41]、库欣综合征^[42]、先天性肾上腺皮质增生症^[43]、多囊卵巢综合征^[44]等多种内分泌疾病的诊断水平。以肾上腺激素测定为例, LC-MS/MS独具优势, 能排除与激素类似物的交叉反应, 提高检测醛固酮、肾素等激素的特异性及稳定性^[45,46], 还能够同步检测新型肾上腺激素代谢中间产物18-羟皮质醇、18-氧皮质醇和18-羟皮质酮、17-羟孕酮、雄烯二酮、11-脱氧皮质醇、21-脱氧皮质醇、皮质醇, 提高了醛固酮增多症、先天性肾上腺皮质增生症的鉴别诊断水平, 并为多种内分泌疾病的诊断与分型提供更精准和丰富的数据支撑^[47,48]。

近年来, 分子诊断技术的进步使得遗传性内分泌疾病的诊疗取得突破。遗传性内分泌疾病是研究内分泌调控的天然疾病模型, 其种类复杂、表型丰富, 诊疗极具挑战。传统的Sanger测序有助于明确基因突变, 但进入后人类基因组计划时代, 高通量测序技术愈加成熟, 具有检测通量大、精确度高、信息量丰富的特点, 提升了遗传性内分泌疾病的诊断水平, 并有助于揭示疾病发病机制。二代测序技术包括靶向基因集测序、全外显子组测序和全基因组测序等方法, 在成骨不全症^[49]、佝偻病^[50]、特殊类型糖尿病^[51]、青少年发病的成年型糖尿病^[52]、男性低促性腺激素性性腺功能低减症^[53]等遗传性内分泌疾病诊断方面, 取得长足进展。北京协和医院和上海交通大学附属第六人民医院合作应用新型测序技术在国际上首次发现并鉴定溶质载体有机阴离子转运家族成员2A1为原发性肥大性骨关节病的新型致病基因^[54], 对遗传性内分泌疾病的研究成果获得华夏医学科技一等奖、高等学校科技进步二等奖。近年来三代测序技术成为基因检测的新方向, 也在内分泌遗传疾病诊断中崭露头角^[55], 其无需PCR扩增, 直接对单分子进行测序, 可直接读取RNA系列和甲基化等DNA修饰。随着测序深度、比对

算法、生物信息学分析、变异解读等生物信息技术的提升,高通量测序平台有望更加高效、快速地为遗传性内分泌疾病的临床诊断和机制研究提供支撑,促进疾病的早期识别和产前诊断。

3 精准医学, 开启诊疗新思路

随着我国人口老龄化加剧, 重大内分泌代谢疾病已严重威胁国人健康, 精准医学开启了内分泌疾病的诊疗新模式。精准医学是随着人类健康需求和科学技术发展而衍生的新兴医疗模式, 是根据患者个体临床特征、基因组等遗传学信息及疾病相关转录组、蛋白质组、代谢组等特点, 结合生活环境和方式, 为患者量身定制最佳治疗方案, 以尽可能获得最佳疗效和最低治疗风险^[56]。精准医学的内容主要包括精准预防、分子标志物的发现和应用、精准诊断、精准治疗等^[57]。

流行病学调查显示, 我国18岁以上糖尿病患者率已达11.2%, 糖尿病总患病人数近1.3亿^[28]。近年来通过人工智能方法, 采用年龄、体重指数、血糖水平、胰岛素敏感性指数及胰岛细胞功能指数等提出糖尿病新的聚类分型, 有助于判断患者的自然病程、预测降糖治疗效果及并发症风险, 为糖尿病精准分型和治疗奠定基础^[58,59]。单基因糖尿病主要包括新生儿糖尿病(NDM)和成年起病型青少年糖尿病(MODY)^[60,61]。北京协和医院确诊了国内首例*KCNJ11*基因(R201H)杂合突变导致的NDM^[62], 患儿对口服格列本脲反应良好, 血糖控制平稳。单基因糖尿病的诊疗已成为精准医学临床实践的重要范例。

近年来, 微生物组学研究为内分泌疾病的精准诊疗提供了新思路。人体内微生物种群、组成或数量的变化, 通过影响能量代谢平衡和炎症状态, 导致代谢功能障碍。研究报道肠道微生物组学特征与肥胖症、2型糖尿病、甲状腺疾病和骨质疏松症等内分泌疾病的发生和发展密切相关, 因此肠道微生物组学信息可用于内分泌疾病的早期预警, 为内分泌疾病的治疗带来新思路^[63]。

罕见疾病的诊疗是开展内分泌领域精准医学研究的基石。遗传性低血磷佝偻病是肾小管磷酸盐重吸收障碍导致的骨骼疾病, 致病基因包括*PHEX*, *FGF23*, *DMP1*, *ENPP1*和*SLC34A3*等, 针对上述基因进行突变检测, 不仅能准确诊断疾病, 且有助于产前诊断、优生

优育^[64]。基于北京协和医院前期研究, 全球首个用于治疗X-连锁显性低血磷性佝偻病的*FGF23*全人源化单克隆抗体已在中国上市, 其能够靶向结合并抑制*FGF23*活性, 开启了低血磷性佝偻病靶向治疗时代。基因组学和其他分子诊断技术的飞速发展, 不仅推动了罕见内分泌疾病的机制及精准诊疗研究, 也为常见内分泌疾病的发病机制及诊治策略提供了重要思路。通过使用标准化健康数据库、电子健康档案和医学信息学分析手段, 构建临床决策支持系统, 可以更准确、及时地监控多种内分泌疾病的发生, 为实现精准预防、早期诊治、改善预后提供重要支撑。

4 趁势而上, 疾病治疗前景广阔

疾病治疗的主要方法包括药物治疗、放射疗法和手术治疗, 但在内分泌领域, 国际新型治疗手段不断研发, 逐渐展现出应用前景。基因治疗是将外源正常基因导入靶细胞, 通过纠正或补偿基因缺陷和异常基因而治疗疾病的手段, 可用于单基因遗传疾病的治疗^[65]。目前内分泌系统有逾500种单基因遗传病, 未来基因治疗有望在内分泌单基因疾病治疗领域取得突破。内分泌疾病主要引起激素分泌增多或不足两大类, 人造器官有望在内分泌功能不足性疾病的治疗中获得进展。由皮下动态血糖监测系统、胰岛素泵和闭环控制算法组成的人工胰岛能显著改善血糖控制效果^[66]。干细胞移植治疗是将健康干细胞移植到患者体内, 以修复或替换受损细胞或组织, 达到治疗疾病的目的。干细胞治疗糖尿病的细胞生物技术不断进步, 目前已在动物实验和部分临床实验中观察到其对糖尿病的治疗效果^[67]。生物打印是3D打印技术中最前沿的领域, 将内分泌器官3D打印技术和干细胞治疗技术结合, 可能会引起内分泌疾病治疗的飞跃^[68]。

随着数字化时代到来, 人工智能飞速发展, 其在医学领域引起巨大影响, 其能够模拟、延伸和扩展人类智能, 通过学习、推理和自我纠正, 使机器胜任需要人类智能才能完成的复杂工作^[69]。目前人工智能在糖尿病、肥胖、脂肪肝和骨质疏松的治疗、骨龄分析、特纳综合征和肢端肥大症的诊断、甲状腺和垂体肿瘤分子生物学与病理的智能诊断等方面, 取得长足进展^[70~74]。对于日趋庞大和复杂的医疗数据, 人工智能手段可以省时省力地管理数据、精准分析, 有望成为

临床决策和辅助治疗的重要手段。

百年征程, 波澜壮阔。我国内分泌学历经百年, 取得了丰硕成果。然而, 对标内分泌领域国际先进临床机构——梅奥诊所、麻省总医院和UCSF医疗中心以及多家研究机构, 国内内分泌领域在临床和基础研究方面仍存在一定的差距。随着新型激素检测、分子生物

学、人造器官、干细胞治疗、人工智能、精准医学等技术、理念的飞速发展及其在内分泌领域的推广应用, 北京协和医院将不断开拓视野, 加强横向联合, 锚定重大内分泌代谢疾病、疑难的内分泌肿瘤、罕见的遗传性内分泌疾病的基础与临床研究, 持续推动内分泌学的跨越式发展, 不断征服多种内分泌疾病。

致谢 感谢北京协和医院内分泌科研究生倪晓琳、胡静、陈紫晗、武凌鸽对本文撰写的帮助。

参考文献

- 1 Polonsky K S. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1332–1340
- 2 Liang P M, Huang M Z, Liu Q, et al. Original concept of goiter in TCM (in Chinese). *China J Tradition Chin Med Pharm*, 2011, 26: 1943–1946 [梁苹茂, 黄梦哲, 刘倩, 等. 瘰癧原道说解. *中华中医药杂志*, 2011, 26: 1943–1946]
- 3 Comrie J D. Section of the history of medicine. *BMJ*, 1927, 2: 205–210
- 4 Kronenberg H M, Melmed S, Polonsky K S, et al. Chapter 1. Principles of endocrinology. In: Kronenberg H M, Melmed S, Polonsky K S, et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Singapore: Elsevier (Singapore) Pte Ltd., 2007. 3–11
- 5 Banting F G, Best C H. The internal secretion of the pancreas. 1922. *Indian J Med Res*, Singapore: Elsevier (Singapore) Pte Ltd., 2007, 125: 251–266
- 6 Peking Union Medical College. Fifteenth Annual Report of Medical Superintendent of the PUMCH for the Year Ending (June 30, 1923). Beijing: Peking Union Medical College, 1923. 28
- 7 Li N S. The first case of diabetes mellitus treated by insulin in Peking Union Medical College Hospital in 1923 (in Chinese). *Chin J Diabetes Mellitus*, 2015, 4: 56–57 [李乃适. 北京协和医院1923年第1例使用胰岛素治疗的糖尿病病历. *中华糖尿病杂志*, 2015, 4: 56–57]
- 8 Zhang Y. Insulin research in China and the U.K.. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39: 1323–1326
- 9 Deluca H F. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J*, 1988, 2: 224–236
- 10 Maxwell J P, Miles L M. Osteomalacia in China. *Proc R Soc Med*, 1925, 18: 48–66
- 11 Liu S H, Chu H I. Treatment of renal osteodystrophy with dihydrotachysterol (A.T.10) and iron. *Science*, 1942, 95: 388–389
- 12 Li N S. Liu Shih-Hao: pioneer of translational medicine in China. *Sci China Life Sci*, 2011, 54: 1089–1095
- 13 DeLuca H F, Schnoes H K. Vitamin D: recent advances. *Annu Rev Biochem*, 1983, 52: 411–439
- 14 Zhang D M, Li N S. Professor Liu Shih-Hao and the first case of insulinoma in China (in Chinese). *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2010, 1: 218–221 [张大明, 李乃适. 刘士豪教授与我国第1例胰岛素瘤研究报告. *协和医学杂志*, 2010, 1: 218–221]
- 15 Liu S H, Loucks H H, Chou S K, et al. Adenoma of pancreatic islet cells with hypoglycemia and hyperinsulinism. *J Clin Invest*, 1936, 15: 249–260
- 16 Lamberts S W J, Hofland L J. Anniversary review: octreotide, 40 years later. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181: R173–R183
- 17 Li N S. Treatment of acromegaly with pegvisomant (in Chinese). *J Clin Intern Med*, 2008, 9: 584–586 [李乃适. 培维索孟治疗肢端肥大症. *临床内科杂志*, 2008, 9: 584–586]
- 18 Shi Y F, Zhu X F, Harris A G, et al. Prospective study of the long-term effects of somatostatin analog (octreotide) on gallbladder function and gallstone formation in Chinese acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76: 32–37
- 19 Yalow R S, Berson S A. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest*, 1960, 39: 1157–1175
- 20 Deng J Y, Guan B J, Lu Z L. Radioimmunoassay of human serum growth hormone (in Chinese). *Chin J Med Lab Sci*, 1981, 3: 134 [邓洁英, 关炳江, 陆召麟. 人血清生长激素的放射免疫分析法. *中华医学检验杂志*, 1981, 3: 134]
- 21 Wang S H. Diabetes mellitus an analysis of 347 cases (Chinese inpatients): part I. Incidence symptoms, examination, and complications. *Chin Med J*, 1937, 51: 9–32

- 22 Wang S H. Diabetes mellitus an analysis of 347 cases (Chinese inpatients): part II. Treatment and prognosis. *Chin Med J*, 1937, 51: 159–178
- 23 Chi Z S, Hu S X, Wang H, et al. Investigation of diabetes mellitus and its vascular complications in Jiuxianqiao District of Beijing (in Chinese). *Chin J Endocrinol Metab*, 1986, 1: 51 [池芝盛, 胡师学, 王姮, 等. 北京酒仙桥地区糖尿病及其血管并发症的调查研究. *中华内分泌代谢杂志*, 1986, 1: 51]
- 24 Pan X R, Hu Y H, Li G W, et al. Impaired glucose tolerance and its relationship to ECG-indicated coronary heart disease and risk factors among Chinese: Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care*, 1993, 16: 150–156
- 25 Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1090–1101
- 26 Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*, 2013, 310: 948–959
- 27 Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA*, 2017, 317: 2515
- 28 Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study. *BMJ*, 2020, 28: m997
- 29 Hou M T, Nie S Y, Yang S H, et al. Epidemiologic survey of endemic goiter and cretinism in Guizhou. *Chin Med J (Engl)*, 1982, 95: 7–14
- 30 Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*, 2006, 354: 2783–2793
- 31 National Center for Chronic and Noncommunicable Disease Control and Prevention, Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research, Chinese Medical Association. 2018 Epidemiological Survey of osteoporosis in China (in Chinese). Beijing: People's Medical Publishing House, 2021. 3 [中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查报告2018. 北京: 人民卫生出版社, 2021. 3]
- 32 Zeng Z P, Naruse M, Guan B J, et al. Endothelin stimulates aldosterone secretion *in vitro* from normal adrenocortical tissue, but not adenoma tissue, in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 74: 874–878
- 33 Meng X W, Liang X G, Birchman R, et al. Temporal expression of the anabolic action of PTH in cancellous bone of ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*, 2009, 11: 421–429
- 34 Meng X W, Liu S Q, Zhang K Q, et al. Changes of calcium and phosphorus metabolism in patients with Cushing's syndrome complicated with osteoporosis (in Chinese). *Chin J Intern Med*, 1989, 9: 548–552+573 [孟迅吾, 刘书勤, 张克勤, 等. 皮质醇增多症并发骨质疏松病人的钙磷代谢改变. *中华内科杂志*, 1989, 9: 548–552+573]
- 35 Cao Y, He M, Gao Z, et al. Activating hotspot L205R mutation in PRKACA and adrenal Cushing's syndrome. *Science*, 2014, 344: 913–917
- 36 Wang F, Tan Y, Wang C, et al. Thyroid-stimulating hormone levels within the reference range are associated with serum lipid profiles independent of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 2724–2731
- 37 Jia W, Tong N. Diabetes prevention and continuing health-care reform in China. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3: 840–842
- 38 Hou Y L, Wu X P, Luo X H, et al. Differences in age-related bone mass of proximal femur between Chinese women and different ethnic women in the United States. *J Bone Miner Metab*, 2007, 25: 243–252
- 39 Shi X, Huang G, Wang Y, et al. Tetraspanin 7 autoantibodies predict progressive decline of beta cell function in individuals with LADA. *Diabetologia*, 2019, 62: 399–407
- 40 Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*, 2008, 371: 1753–1760
- 41 Eisenhofer G, Peitzsch M, Kaden D, et al. Reference intervals for LC-MS/MS measurements of plasma free, urinary free and urinary acid-hydrolyzed deconjugated normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine. *Clinica Chim Acta*, 2019, 490: 46–54
- 42 Ceccato F, Barbot M, Zilio M, et al. Screening tests for Cushing's syndrome: urinary free cortisol role measured by LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100: 3856–3861
- 43 Marsden D, Larson C A. Emerging role for tandem mass spectrometry in detecting congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem*, 2004, 50: 467–468
- 44 O'Reilly M W, Taylor A E, Crabtree N J, et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: 1027–1036
- 45 Juutilainen A, Savolainen K, Romppanen J, et al. Combination of LC-MS/MS aldosterone and automated direct renin in screening for primary aldosteronism. *Clinica Chim Acta*, 2014, 433: 209–215
- 46 Camenzind A G, van der Gugten J G, Popp R, et al. Development and evaluation of an immuno-MALDI (iMALDI) assay for angiotensin I and the diagnosis of secondary hypertension. *Clin Proteomics*, 2013, 10: 20
- 47 Eisenhofer G, Dekkers T, Peitzsch M, et al. Mass spectrometry-based adrenal and peripheral venous steroid profiling for subtyping primary

- aldosteronism. *Clin Chem*, 2016, 62: 514–524
- 48 Wudy S A, Hartmann M, Svoboda M. Determination of 17-hydroxyprogesterone in plasma by stable isotope dilution/benchtop liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Horm Res Paediatr*, 2000, 53: 68–71
- 49 Liu Y, Asan Y, Ma D, et al. Gene mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in a cohort of Chinese osteogenesis imperfecta patients revealed by targeted next generation sequencing. *Osteoporos Int*, 2017, 28: 2985–2995
- 50 Thiele S, Werner R, Stubbe A, et al. Validation of a next-generation sequencing (NGS) panel to improve the diagnosis of X-linked hypophosphataemia (XLH) and other genetic disorders of renal phosphate wasting. *Eur J Endocrinol*, 2020, 183: 497–504
- 51 De Franco E, Ellard S. Genome, exome, and targeted next-generation sequencing in neonatal diabetes. *Pediatric Clinics North Am*, 2015, 62: 1037–1053
- 52 Tatsi E B, Kanaka-Gantenbein C, Scorilas A, et al. Next generation sequencing targeted gene panel in Greek MODY patients increases diagnostic accuracy. *Pediatr Diabetes*, 2020, 21: 28–39
- 53 Butz H, Nyirő G, Kurucz P A, et al. Molecular genetic diagnostics of hypogonadotropic hypogonadism: from panel design towards result interpretation in clinical practice. *Hum Genet*, 2021, 140: 113–134
- 54 Zhang Z, Xia W, He J, et al. Exome sequencing identifies *SLCO2A1* mutations as a cause of primary hypertrophic osteoarthropathy. *Am J Human Genet*, 2012, 90: 125–132
- 55 Merker J D, Wenger A M, Sneddon T, et al. Long-read genome sequencing identifies causal structural variation in a Mendelian disease. *Genet Med*, 2018, 20: 159–163
- 56 Advancing the Precision Medicine Initiative. *Cancer Discov*, 2015, 5: 1230, doi: 10.1158/2159-8290
- 57 Du J, Tang X L. Precision medicine: concept origins and evolution, research areas and policy recommendations for China (in Chinese). *Sci Found China*, 2016, 30: 20–26 [杜建, 唐小利. 精准医学的内涵演化、重点领域与我国发展对策. *中国科学基金*, 2016, 30: 20–26]
- 58 Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6: 361–369
- 59 Zou X, Zhou X, Zhu Z, et al. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7: 9–11
- 60 Groop L. Genetics and neonatal diabetes: towards precision medicine. *Lancet*, 2015, 386: 934–935
- 61 Zhang H, Colclough K, Gloyne A L, et al. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *J Clin Invest*, 2021, 131: e142244
- 62 Xiao X, Wang T, Li W, et al. Transfer from insulin to sulfonylurea treatment in a chinese patient with permanent neonatal diabetes mellitus due to a *KCNJ11* R201H mutation. *Horm Metab Res*, 2009, 41: 580–582
- 63 Shirvani Rad S, Nikkha A, Orvatina M, et al. Gut microbiota: a perspective of precision medicine in endocrine disorders. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19: 1827–1834
- 64 Florenzano P, Cipriani C, Roszko K L, et al. Approach to patients with hypophosphataemia. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8: 163–174
- 65 Xiao C, Yu M, Liu J, et al. Generation of an isogenic gene-corrected iPSC line (PUMCHi001-A-1) from a familial partial lipodystrophy type 2 (FPLD2) patient with a heterozygous R349W mutation in the *LMNA* gene. *Stem Cell Res*, 2020, 44: 101753
- 66 Brown S A, Kovatchev B P, Raghinaru D, et al. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2019, 381: 1707–1717
- 67 Memon B, Abdelalim E M. Stem cell therapy for diabetes: beta cells versus pancreatic progenitors. *Cells*, 2020, 9: 283
- 68 Ong C S, Yesantharao P, Huang C Y, et al. 3D bioprinting using stem cells. *Pediatr Res*, 2018, 83: 223–231
- 69 Liu X, Rivera S C, Moher D, et al. Reporting guidelines for clinical trial reports for interventions involving artificial intelligence: the CONSORT-AI extension. *BMJ*, 2020, 370: m3164
- 70 Pan Z, Shen Z, Zhu H, et al. Clinical application of an automatic facial recognition system based on deep learning for diagnosis of Turner syndrome. *Endocrine*, 2021, 72: 865–873
- 71 Wang F, Gu X, Chen S, et al. Artificial intelligence system can achieve comparable results to experts for bone age assessment of Chinese children with abnormal growth and development. *PeerJ*, 2020, 8: e8854
- 72 Nimri R, Battelino T, Laffel L M, et al. Insulin dose optimization using an automated artificial intelligence-based decision support system in youths with type 1 diabetes. *Nat Med*, 2020, 26: 1380–1384
- 73 Shen Z, Xie Y, Shang X, et al. The manufacturing procedure of 3D printed models for endoscopic endonasal transsphenoidal pituitary surgery.

[THC](#), 2020, 28: 131–150

74 Ngiam K Y. Braving the new world of artificial intelligence. [Nat Med](#), 2019, 25: 13

Endocrinology: the past 100 years and the future

LI NaiShi, LI Mei, ZHANG Qian, DUAN Lian, CHEN Shi & XIA WeiBo

Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, NHC, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Endocrinology has greatly progressed as a discipline that emerged at the beginning of the twentieth century, and in recent years, new technologies have led to novel breakthroughs. The present paper reviews the history of endocrinology and the contribution of Peking Union Medical College Hospital to this field. In this regard, we make a deep reflection on the future development of this discipline.

endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, translational medicine, precision medicine, renal osteodystrophy

doi: [10.1360/SSV-2021-0191](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0191)