

奥曲肽治疗先天性高胰岛素血症1例报道

胡姝雯 刘敏 桑艳梅

(首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢中心,儿科学国家重点学科,北京 100045)

患儿,男,54 d,因发现血糖低51 d入院。患儿51 d前(生后3 d)无明显诱因于睡眠中出现惊厥,于当地医院就诊,发现患儿存在严重低血糖(最低0.9 mmol/L),血清胰岛素水平明显升高(50~281 μ IU/mL),诊断为“顽固性低血糖,高胰岛素血症”,因诊治效果欠佳,后转来我院,以“低血糖原因待查”收入院治疗。患儿为第1胎第1产,足月剖宫产,出生体重4.66 kg。母孕期曾患妊娠糖尿病,父亲有糖尿病家族史。入院后体查:身长55 cm,体重5.5 kg,神清,精神可。发育正常,营养尚可。心肺腹体查未见异常,双下肢无水肿,神经系统体查亦未见异常。患儿低血糖发作时(血糖1.52 mmol/L)化验检查如下:D-3 羟丁酸(0.1 mmol/L)正常,胰岛素(17.4 μ IU/mL)增高,C肽(3.3 ng/mL)增高,胰高血糖素(330 pg/mL)增高,生长激素(13.9 ng/mL)增高,血氨(69 μ mol/L)增高,血乳酸(1.7 mmol/L)正常。口服糖耐量试验(OGTT)结果如下:空腹血糖2.0 mmol/L,5 min血糖8.2 mmol/L,30 min血糖2.2 mmol/L,60 min血糖1.8 mmol/L;空腹胰岛素50.1 μ IU/mL,5 min胰岛素281.3 μ IU/mL,30 min胰岛素62.02 μ IU/mL,60 min胰岛素59.11 μ IU/mL。低血糖时行1 mg胰高血糖素试验:血糖变化>1.7 mmol/L。头颅CT及腹部超声未见异常。

入院后首先予以二氮嗪进行了为期10 d的试验性治疗(初始剂量为每日5 mg/kg,最大剂量每日15 mg/kg),患儿仍有频繁低血糖发作,提示患儿对二氮嗪治疗无效,予以停用。经患儿家属知情同意后改为奥曲肽皮下注射治疗(初始剂量为每日5 μ g/kg,分3次给予,q8h)。患儿在首次皮下注射奥曲肽后2 h内即可见短暂的反应性高血糖(最高12.4 mmol/L),提示其对奥曲肽反应良好,但患儿仍有低血糖发作,且低血糖发作时间多在下一次注射奥曲肽之前或患儿3~4 h未吃奶后出现。后逐渐增加奥曲肽的剂量,当剂量增加至每天8 μ g/kg

时,患儿血糖基本恢复正常(4.2~8.0 mmol/L)。奥曲肽治疗第12天,因患儿出现了严重的腹泻,予以停用。入院后第16天,患儿转入我院肿瘤外科进行了胰腺次全切除手术治疗,术后病理报告提示“均匀弥漫性胰岛细胞增生”。术后经长期随访,血糖基本恢复至正常水平,偶于进食不正常时有低血糖发作。

讨论:先天性高胰岛素血症(congenital hyperinsulinism, CHI)是指临床、遗传学、形态学均具有异质性的一组疾病。持续性或复发性低血糖、低血糖状态下不正常的胰岛素分泌为各型CHI的重要特征。迄今为止,已发现了至少8种基因突变与CHI有关^[1-2]。CHI是婴幼儿和儿童期持续性、复发性低血糖的重要原因之一^[1]。根据患儿低血糖发作时的实验室检查,制定CHI诊断标准如下:(1)高胰岛素血症(血浆胰岛素>2 mU/L);(2)低脂肪酸血症(血浆游离脂肪酸<1.5 mmol/L);(3)低酮血症(血浆 β -羟丁酸<2 mmol/L);(4)1 mg静脉胰高血糖素的反应:血糖变化>30 mg/dL^[3]。本例患儿起病年龄早,低血糖发作时血浆 β -羟丁酸<2 mmol/L,血浆胰岛素>2 mU/L,低血糖时行1 mg胰高血糖素试验血糖变化>1.7 mmol/L,CHI诊断成立。

二氮嗪为钾通道开放剂,是CHI内科治疗的一线药物,对二氮嗪治疗无效的CHI病人,应进一步选用奥曲肽进行治疗^[3]。奥曲肽是一种长效可注射的生长激素抑制因子类似物,是胰岛素释放的潜在抑制剂^[4],其作用机制尚未完全阐明,有证据表明其作用机制可能包括^[5]:(1)诱导 β 细胞的过度去极化;(2)直接抑制电压依赖性钙通道,减少 β 细胞的钙离子内流;(3)作用于胰岛素分泌通路的更远环节等。其起始剂量为每日5 μ g/kg,分为3~4次给予,皮下注射给药,如果葡萄糖浓度低于70 mg/dL,其最大剂量可增至每日20 μ g/kg。奥曲肽可以短期应用,也可应用长达几年。奥曲肽对多

[收稿日期]2012-08-06;[修回日期]2012-10-06

[基金项目]:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划,基金编号:2011-3-051。

[作者简介]胡姝雯,女,硕士研究生。

数患儿的初期治疗效果较好,可以在短期内有效地控制低血糖,由于它可以下调 β 细胞的生长激素抑制因子受体水平,而使药物敏感性下降,因此,给药后不久,常可引发快速耐受性(tachyphylaxis),导致对大多数病人而言,其长期疗效是下降和不足的。且奥曲肽的体内半衰期极短(100 min),为了达到有效浓度,需要多次给药,亦限制了其长期使用。但最近国外报道了应用长效奥曲肽肌肉注射成功治疗弥散型 CHI 的案例^[6]。本研究中,患儿入院后首先予以二氮嗪进行了为期 10 d 的试验性治疗,二氮嗪剂量逐渐增加至每日 15 mg/kg 以后,患儿仍表现持续性低血糖,提示该患儿对二氮嗪治疗无效,故予以停用。后予以奥曲肽(初始剂量为每日 5 μ g/kg,分为 3 次给予,皮下注射)进行试验性治疗,当剂量增加至每日 8 μ g/kg 时,患儿血糖基本恢复正常,提示该患儿对奥曲肽治疗有效。该病例为应用奥曲肽治疗 CHI 的国内首次报道。

奥曲肽常见的短期副作用为一过性腹泻,长期副作用包括胆结石、影响喂养的肠蠕动改变等。极少的情况下,可引起甲状腺功能低下、身材矮小等。Laje 等^[7]对 192 例应用奥曲肽治疗的 CHI 患儿进行了 8 年的随访,发现 4 例患儿发生了坏死性结肠炎(NEC),因此推测 NEC 和奥曲肽之间可能也存在潜在的相关性。胃肠道副作用常使奥曲肽的剂量增加遇到困难,本例患儿于奥曲肽应用第 12 天时出现了严重的腹泻,因患儿难以耐受,故予以停用,后转入外科进行了胰腺次全切除术治疗。术后病理报告提示“均匀弥漫性胰岛细胞增生”,符合 CHI 的诊断,其组织学分型为弥散型。患儿术后血糖基本恢复正常,仅于长期饥饿时偶有低血糖发生,提示胰腺次全

切除手术治疗对弥散型 CHI 有着良好的治疗效果。

总之,奥曲肽可作为二氮嗪无效时的 CHI 治疗的二线药物,但因其可产生快速耐受性,导致其长期治疗 CHI 的疗效欠佳。同时由于其可引起严重的副作用,限制了其在临床的长期应用。因此,对于部分二氮嗪治疗无效的 CHI 病人,奥曲肽往往不能起到良好的替代作用,最终仍需通过胰腺切除术进行治疗。

[参 考 文 献]

[1] Flanagan SE, Kapoor RR, Hussain K. Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia[J]. Semin Pediatr Surg, 2011, 20(1): 13-17.

[2] Bruining GJ. Recent advances in hyperinsulinism and pathogenesis of diabetes mellitus[J]. Curr Opin Pediatr, 1990, 2: 758-765.

[3] 桑艳梅,苞山. 先天性高胰岛素血症的遗传发病机制及诊疗进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(9): 713-715.

[4] Glaser B, Blech I, Krakinovsky Y, Ekstein J, Gillis D, Mazor-Aronovitch K, et al. ABCC8 mutation allele frequency in the Ashkenazi Jewish population and risk of focal hyperinsulinemic hypoglycemia[J]. Genet Med, 2011, 13(10): 891-894.

[5] De León DD, Stanley CA. Mechanism of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3(1): 57-68.

[6] Modan-Moses D, Koren I, Mazor-Aronovitch K, Pinhas-Hamiel O, Landau H. Treatment of congenital hyperinsulinism with lanreotide acetate (somatuline autogel) [J]. Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(8): 2312-2317.

[7] Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism[J]. Pediatr Diabetes, 2010, 11(2): 142-147.

(本文编辑:邓芳明)