

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.11.015

病例报告

新生儿糖尿病 1 例临床特点和基因突变分析

罗燕飞 梁玲 孙光辉 热衣兰木·包尔汉 杜兴月 曹晨 赵珍珍
迪丽胡麻·居来提 唐小丹 米热古丽·买买提

(新疆医科大学第一附属医院儿科中心, 新疆 乌鲁木齐 830054)

患儿, 女, 11 个月, 哈萨克族, 因发热、咳嗽、发现血糖高 15 d 入院。患儿因发热、咳嗽就诊发现随机血糖 16.0 mmol/L, 给予抗感染治疗, 并监测随机血糖: 波动在 5.7~26 mmol/L。患儿自患病以来, 精神、饮食及睡眠可, 无多饮、多食、多尿, 大便未见异常, 体重无明显变化。患儿为第 3 胎第 3 产, 足月顺产出生, 出生体重 3.6 kg、身长 69 cm, 否认窒息、产伤史; 生后母乳喂养, 6 个月添加辅食, 3 个月可抬头, 6 个月能独坐。父母体健, 为表兄妹结婚, 患儿的哥哥、姐姐均体健, 家族无遗传病史及传染病史可寻。入院体查: 体重 8 kg, 身长 72 cm, 神清, 皮肤无黄染, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 双肺呼吸音粗糙, 未闻及干湿罗音, 心音有力, 心率 118 次/min, 各瓣膜区未闻及杂音。腹平软, 肝脾肋下未触及, 病理反射未引出。辅助检查: 尿常规: 尿糖 3+、酮体阴性。糖化血红蛋白 9.20% (参考值: 4.5~6.0%)。胰岛素 2.50 μ IU/mL (参考值: 空腹 2.6~24.9 μ IU/mL), C-肽 0.38 ng/mL (参考值: 空腹 0.78~5.198 ng/mL)。 β_2 微球蛋白 1.37 mg/L (参考值: 0~0.3 mg/L)。25-维生素 D 14.61 nmol/L (参考值: >50 nmol/L)。胸片: 符合支气管肺炎。血常规、生化、血气分析、炎症因子 (降钙素原、白细胞介素 6、超敏 C 反应蛋白)、粪便常规、甲状腺功能、凝血功能、血沉、体液免疫检测组合 (IgG、IgA、IgM、总 IgE)、糖尿病抗体系列 (抗胰岛细胞抗体 40 KD、抗胰岛细胞抗体 60 KD、抗胰岛细胞抗体 IA-2A、抗胰岛

素抗体 IAA、抗谷氨酸脱羧酶抗体)、心脏超声均无异常。

新生儿糖尿病多在出生后 6 个月内发病, 但也有报道单基因突变引起的新生儿糖尿病于 6 个月至 1 岁发病^[1], 故行新生儿糖尿病相关的基因检测。采集患儿及其父母静脉血 2 mL (EDTA 抗凝), 提取基因组 DNA, 构建基因组文库, 检测与新生儿糖尿病相关的 19 个基因, 测序平均深度不小于 160.89X。结果发现, 患儿 INS 基因存在 c.128G>A (p.C43Y) 杂合突变。对患儿及其父母 DNA 标本进行 INS 基因的 Sanger 测序验证 (图 1), 患儿父母 INS 基因的该位点正常。INS 基因 c.128G>A 突变目前未见文献报道, SIFT、PolyPhen2 和 Mutation Taster 三个生物信息软件预测均提示有害, 为可疑致病性突变, 且有文献报道^[2-5] 该氨基酸位点发生的其他突变 (p.C43G 和 p.C43S) 具有致病性, 故上述突变很可能有害。

入院后患儿空腹血糖波动在 5.5~11.7 mmol/L, 餐后血糖波动在 8.2~12.3 mmol/L, 给予抗感染、口服格列本脲 (早餐前 12.5 mg、晚餐前 12.5 mg), 治疗后空腹血糖波动在 6.7~12.8 mmol/L, 餐后血糖波动在 11.6~12.8 mmol/L。出院后继续原剂量格列本脲治疗, 治疗 8 个月后 (1 岁 7 个月) 随访, 身高 82 cm、体重 11.0 kg, 均 <1 SD, 随机血糖波动在 8.3~10.7 mmol/L, HbA1c 9.5%, 提示血糖控制欠佳, 再次建议使用胰岛素治疗, 家属拒绝。

[收稿日期] 2018-05-13; [接受日期] 2018-08-27

[作者简介] 罗燕飞, 女, 硕士, 主治医师。

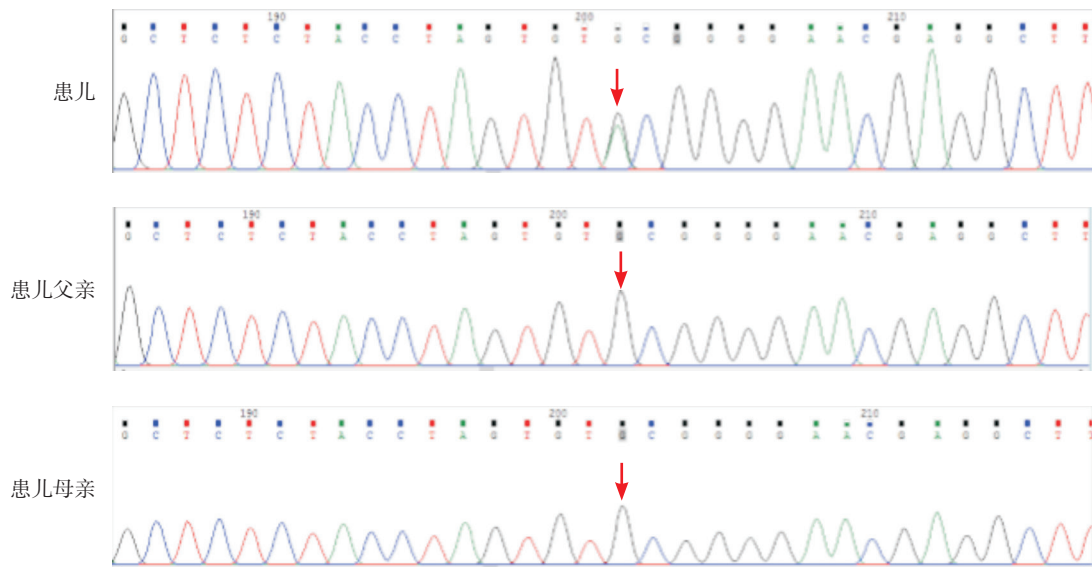


图1 患儿及其父母 INS 基因 Sanger 测序验证
该位点正常。突变部位如箭头所示。

患儿 INS 基因存在 c.128G>A (p.C43Y) 杂合突变, 患儿父母

讨论: 新生儿糖尿病 (neonatal diabetes mellitus, NDM) 是一种少见的特殊类型糖尿病, 发病率极低, 占活产婴儿的 1/80 万 ~1/40 万^[6]。根据转归分为暂时性新生儿糖尿病 (transient neonatal diabetes mellitus, TNDM) 和永久性新生儿糖尿病 (permanent neonatal diabetes mellitus, PNDM), 约各占 50%^[1]。根据文献^[7], NDM 诊断需要符合以下标准: 发病年龄 <6 个月, 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L (新生儿期空腹 4 h、婴儿期空腹 8 h 以上), 持续 2 周以上, C 肽降低或正常低值, 糖尿病抗体 (抗胰岛细胞抗体 40 KD、抗胰岛细胞抗体 60 KD、抗胰岛细胞抗体 IA-2A、抗胰岛素抗体 IAA、抗谷氨酸脱羧酶抗体) 阴性, 需要胰岛素治疗以维持正常血糖。TNDM 一般在生后 5 d 至 6 周发病, 患儿常为小于胎龄儿、伴有体重不增、宫内发育迟缓等, 所需胰岛素用量小, 约 50% 在青春期复发^[1,6]。PNDM 临床表现谱广泛, 从新生儿期发生的严重胰岛素缺乏型糖尿病到迟发的轻型糖尿病, 最晚发病年龄为 1 岁, 就诊时可伴有酮症酸中毒、脱水等^[1]。本例患儿 11 个月发现血糖增高, 伴糖化血红蛋白增高, 胰岛素、C-肽偏低, 糖尿病抗体 (抗胰岛细胞抗体 40 KD、抗胰岛细胞抗体 60 KD、抗胰岛细胞抗体 IA-2A、抗胰岛素抗体 IAA、抗谷氨酸脱羧酶抗体) 阴性, 无严重感染、应激、医源性及药物等诱因, 符合 PNDM 临床特点。

NDM 为单基因遗传病, 由于基因突变导致

胰腺发育不全、 β 细胞破坏, 主要与染色体 6P24 区基因突变 (占 2/3) 有关, PLAGL1 和 MYMA1 是最常见的致病基因, 其次是 KATP 通道基因突变, 基中内向整流性钾离子通道 J 家族 11 因子 (KCNJ11)、ATP 结合 C 家族 8 因子 (ABCC8) 突变均可导致 NDM^[8]; INS 基因突变所致占 20%^[6]。INS 基因编码前胰岛素原, INS 显性突变引起胰岛素原错误折叠并聚集在内质网, 引起内质网应激, 最终导致 β 细胞功能障碍和凋亡, 导致 PNDM、青少年发病的成人型糖尿病和自身抗体阴性的 1 型糖尿病; INS 隐性突变可引起胰岛素生物合成减少而导致 PNDM, 临床症状较显性突变更为严重, 高血糖出现早、出生体质量低^[9]。2007 年 Stoy^[2] 首先报道 10 个 INS 基因突变导致的新生儿糖尿病, 至今共报道有 51 种 INS 基因突变^[10]。本例患儿 INS 基因的新生突变 c.128G>A 未见报道, 但 c.128G>A 致使 43 位氨基酸由半胱氨酸变为酪氨酸, 阻断半胱氨酸残基天然二硫键的形成, 导致胰岛素原在内质网的加工过程受阻, 影响胰岛素的生成, 生物信息软件预测也提示为有害突变。NDM 可于婴儿期发病, 临床表现具有隐匿性, 因此对于婴儿期发现的血糖增高, 需要注意此病, 完善糖尿病相关基因检测有助于确诊。

PNDM 需长期胰岛素治疗, 但对于 Km 通道基因变异导致的 PNDM, 磺脲类药物治疗有效。本例患儿 INS 基因 c.128G>A (p.C43Y) 杂合突变,

拟使用胰岛素治疗,但家属拒绝,给予口服格列苯脲,血糖控制欠佳。

本文报道1例11个月龄的NDM患儿,发现INS基因的1个新发突变c.128G>A,扩展了INS基因突变谱,为NDM病因诊断提供了新的依据。

【参考文献】

- [1] 巩纯秀,曹冰燕.新生儿糖尿病分子遗传学机制研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(20): 1521-1524.
- [2] Støy J, Edghill EL, Flanagan SE, et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(38): 15040-15044.
- [3] Park SY, Ye H, Steiner DF, et al. Mutant proinsulin proteins associated with neonatal diabetes are retained in the endoplasmic reticulum and not efficiently secreted[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391(3): 1449-1454.
- [4] Rajan S, Eames SC, Park SY, et al. In vitro processing and

- secretion of mutant insulin proteins that cause permanent neonatal diabetes[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 298(3): E403-E410.
- [5] Nour MA, Pacaud D. Height augmentation in 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2015, 2015(1): 12.
- [6] 许瑶,王静.新生儿糖尿病[J].浙江临床医学,2016,18(2): 378-380.
- [7] 刘颖,陶于洪.新生儿糖尿病研究进展[J].国际儿科学杂志,2011,38(6): 606-608.
- [8] 李灿,刘丽梅.胰岛素基因突变与糖尿病关系的研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2013,33(3): 354-358.
- [9] 于森,刘一静,李明敏,等.永久性新生儿糖尿病30例临床特点及治疗反应分析[J].中国糖尿病杂志,2013,5(4): 209-211.
- [10] Liu M, Sun JH, Cui JQ, 等.胰岛素基因突变:从遗传学和 β 细胞生物学到临床疾病[J].崔景秋,刘铭,译.国际内分泌代谢杂志,2016,36(2): 128-134.

(本文编辑:俞燕)

· 消息 ·

2018年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)、美国EBSCO、荷兰《医学文摘》(EM)及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM)收录期刊,同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并获评2016中国国际影响力优秀学术期刊。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科动态、论著(临床研究、疑难病研究、病例分析、儿童保健、流行病学调查和实验研究)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊,每月15日出版,向国内外公开发行人。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价20元,全年240元。邮发代号:国内42-188;国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件处理系统,免审稿费,审稿周期2~4周。欲浏览本刊或投稿,请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部,邮编410008

电话:0731-84327402;传真:0731-84327922;Email: ddek@vip.163.com;网址: http:// www.zgddk.com。

《中国当代儿科杂志》编辑部