

· 疑难病研究 ·

先天性高胰岛素血症

岳少杰, 王铭杰, 王庆红, 余小河, 杨于嘉

(中南大学湘雅医院儿科, 湖南 长沙 410008)

[摘要] 报道1例先天性持续性高胰岛素性低血糖症患儿的临床诊治情况。患儿,男,孕36周,因“胎儿宫内窘迫”剖宫产出生,出生体重4 200 g,生后即表现为反复低血糖,加用糖皮质激素治疗后患儿的血糖仍一直波动于1.2~2.8 mmol/L之间,需静脉输注10%葡萄糖溶液,糖速为10~17 mg/(kg·min),才能维持血糖的稳定。生后30 d测定血胰岛素浓度为24.13 U/L,同份标本的血糖为1.5 mmol/L,血浆胰岛素(U/L)/血浆葡萄糖(mg/dL)比值为0.89,表明体内存在器质性胰岛素不适当分泌过多,诊断为先天性高胰岛素血症。

[中国当代儿科杂志, 2006, 8(5): 391-394]

[关键词] 先天性高胰岛素血症; 低血糖; 持续性; 婴儿, 新生

[中图分类号] R722 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)05-0391-04

Congenital hyperinsulinism: a difficult and complicated case study

YUE Shao-Jie, WANG Ming-Jie, WANG Qing-Hong, YU Xiao-He, YANG Yu-Jia. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China (Email: shaojieyue@163.com)

Abstract: This paper reported a case of congenital hyperinsulinism and reviewed the relevant literatures regarding to the etiology, pathogenesis, clinical and pathological features, diagnosis and treatment of this disorder. The baby (male), with gestational age of 36 weeks and birth weight 4 200 g, was delivered by caesarean section. It presented with hypoglycemia immediately after birth (0.8 mmol/L). Through the course of the disease, the baby's blood sugar manifested with 1.2-2.8 mmol/L although glucocorticoid was administered. 10% glucose solutions were intravenously infused at a speed of 10-17 mg/(kg·min) for this patient to retain a stable blood sugar level. The plasma insulin level was 24.13 U/L and blood sugar level was 1.5 mmol/L on day 30 of his life. The ratio of plasma insulin (U/L) and plasma glucose (mg/dL) was 0.89. These results suggest an inappropriate insulin secretion resulting in persistent hypoglycemia in this baby and so it was definitely diagnosed with congenital hyperinsulinism.

[Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(5): 391-394]

Key words: Congenital hyperinsulinism; Hypoglycemia; Persistence; Infant, newborn

1 概述

先天性高胰岛素血症 (congenital hyperinsulinism) 是由于胰岛自律性分泌过多, 血胰岛素浓度增加, 从而导致生后出现顽固性持久性的低血糖症。先天性高胰岛素血症发病率虽低, 有一定的遗传倾向, 在有血缘关系人群中的发病率为1/3 000, 是新生儿期持续性的低血糖中最常见的原因^[1]。近年来国内有少数病例报道^[2~4]。由于持续性低血糖的存在, 常导致中枢神经系统出现不可逆的损伤。因此, 早期诊断和及时治疗有重要的临床意义。

1.1 病因

本病的病因尚未完全清楚, 目前发现此症是一种异质性β细胞功能不全性疾病, 有相当一部分有家族史。病理学的改变主要表现为弥漫性胰岛β细胞病变和局部胰腺小结增生两种类型^[5,6]。分子遗传学的研究进一步证实有50%以上的持续性高胰岛素血症是源于4种基因的突变所致, 即: 胰腺β细胞ATP敏感钾通道的两个亚单位变异、β细胞葡萄糖激酶 (glucokinase, GA) 及谷氨酸脱氢酶 (glutamate dehydrogenase, GDH) 的基因突变, 这种变异可表现为隐性或显性遗传^[1,7]。

1.2 病理生理

胰岛素是调控血糖最重要激素, 它可使葡萄糖的利用加速、糖原合成增加和内源性葡萄糖生成受

[收稿日期] 2006-07-18; [修回日期] 2006-08-28

[作者简介] 岳少杰, 女, 博士, 教授, 主任医师。主攻方向: 新生儿疾病。

抑,从而使血糖降低。正常情况下,血糖在 $4.0 \sim 4.2 \text{ mmol/L}$ 时,胰岛素的分泌受抑,血糖在 $0.6 \sim 0.8 \text{ mmol/L}$ 时,胰岛素分泌完全停止,糖的利用率降至 $1 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 。胰岛 β 细胞膜上的 ATP 敏感的钾离子通道(K_{ATP})是介导葡萄糖促胰岛素的分泌的关键因素^[1]。当血浆中的葡萄糖浓度增高时,葡萄糖通过 β 细胞膜上葡萄糖转运体-2 进入 β 细胞,通过糖的细胞内代谢使 ADP 磷酸化后转变成 ATP,从而提高 ATP/ADP 的比率,导致 K_{ATP} 通道的关闭和 β 细胞膜的去极化,进而激活膜上电压门控钙通道开放, Ca^{2+} 内流增加,从而促进胰岛素的分泌^[8]。当位于 11 号染色体短臂上编码 K_{ATP} 通道的 SUR1 和 KIR6.2 两个亚基的基因发生突变后,将导致 β 细胞膜上钾通道开放受阻和 β 细胞胰岛素的持续分泌^[9]。GA 和 GDH 在调节胰岛素的分泌中起重要作用。GA 是血糖代谢中的一个关键的催化酶,在胰岛素的分泌中起有重要的作用^[1]。GA 可催化葡萄糖转变为 6-磷酸葡萄糖,促进糖进入糖酵解途径。GA 活性降低,将导致糖酵解的减弱和 ATP 的生成减少,导致 K_{ATP} 通道的开放和胰岛素分泌的抑制,GA 活性轻微的改变,即可引起胰岛素分泌的明显变化^[9]。GHD 催化谷氨酸转变成 α -酮戊二酸盐,进入三羧循环,也可提高 ATP/ADP 的比率,使 K_{ATP} 通道的关闭和胰岛素分泌增加。GHD 引起胰岛素分泌增加机制与血中糖浓度无关,而与高蛋白饮食有关^[1,8]。当 GA 及 GHD 的基因突变,使其活性增加时也促进胰岛素的分泌^[1,8]。

1.3 临床表现

1.3.1 症状和体征 高胰岛素血症的临床表现主要为难以纠正的持续性低血糖,低血糖的临床表现无特异性,常涉及多个系统,临床症状以心动过速、面色苍白、多汗最常见,小婴儿还可表现为发绀和呼吸暂停。严重者可出现休克和中枢神经系统症状,表现为激惹、喂养困难、无力,甚至抽搐或昏迷^[2,9]。

1.3.2 实验室检查 ①血糖:低于 2.2 mmol/L ,严重者低于 1 mmol/L ,甚至测不出。②尿或血酮体:阴性。③血胰岛素测定:血胰岛素增高。

1.3.3 影像学检查 常规的腹部 B 超、CT 和 MRI 检查常正常。

1.4 诊断与鉴别诊断

由于本病的主要危害是低血糖所致中枢神经系统损伤,因此,本病诊断的关键在于早期发现低血糖。低血糖的诊断并不难,主要是要对低血糖的发生引起重视,由于婴儿尤其是新生儿出现低血糖时

常无明显症状和体征,且出现的临床表现又不典型,易误诊为败血症、窒息、癫痫和先心病等。因此,对于出现喂养困难、嗜睡、青紫、哭声异常、抖动、惊厥、抽搐、甚至昏迷者应注意血糖的监测,以便及时发现低血糖症。由于胰岛素不仅可以直接使葡萄糖转化为糖原导致血糖降低,而且可以抑制脂肪分解及酮体的产生,高胰岛素血症所致的低血糖时常无酮体产生^[1,9]。这与由于饥饿所致低血糖不同。饥饿时由于脂肪大量动员,酮体产生增多。因此,临床上对于持续低血糖的患者,要注意尿酮的测定。当发现反复低血糖伴有尿酮阴性时,要高度考虑是由高胰岛素血症所致,及时的进行血胰岛素含量的测定以明确诊断。此病还需与先天性垂体功能不全、皮质醇缺乏、胰高血糖素缺乏、生长激素缺乏、糖原累积病、中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏、支链氨基酸代谢障碍和亮氨酸代谢缺陷等内分泌缺陷和遗传代谢性疾病相鉴别。

1.5 治疗及预后

治疗的目的是保证在正常的饮食下维持血糖在安全的范围。由于脑组织自身不能合成葡萄糖,脑内的糖元储量仅 3 mmol/L 。因此,脑的能量供给 90 % 是来自于循环中的葡萄糖。当血供阻断或血糖极低时脑内糖元储备仅能维持脑代谢 5 min。当血糖低于 2.8 mmol/L 时,可引起脑代谢的异常;血糖低于 2 mmol/L 时,脑内葡萄糖含量已乎为零。严重的低血糖对中枢神经系统的损害超过缺血缺氧性所致的大脑性损伤。严重持续的低血糖常引起脑水肿,导致不可逆性的昏迷,即使神志恢复,脑组织也发生了不可逆性的病理损害,引起智力和运动发育障碍,或出现继发性癫痫。因此,一旦出现低血糖,应积极处理,以防发生中枢神经系统损害。高胰岛素血症不仅引起低血糖,还可抑制体内酮体的产生,使得脑组织也得不到酮体等非葡萄糖供能物质的代偿,故高胰岛素血症低血糖所致脑损伤比其他原因所致的低血糖更为严重^[9]。高胰岛素血症目前暂无特效的药物治疗,通过手术切除 90 % ~ 95 % 的胰腺,可有效的避免高胰岛素血症的发生,从而使机体的血糖维持正常^[10]。在等待手术期间可采用作用于胰腺 β 细胞的磺酰脲受体的二氮嗪及生长抑素类似物等药物维持血糖在正常范围,常用药物有^[9]:①胰高血糖素(glucagon):通过促进肝糖原的分解和糖异生具有强的升高血糖作用。可采用每小时 $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 持续静脉滴入,因副作用大,现临床较少应用,使用时要注意同时加用抑制胰岛素分泌的药物,并减慢糖速。②生长抑素(somatostatin)

及类似物(sandostatin, 奥曲肽, 商品名: 善得定); 每日 $1 \sim 10 \mu\text{g} / \text{kg}$, 肌注、静脉注射或皮下注射, 以皮下注射最好。通过多种途径作用于胰腺 β 细胞而抑制胰岛素的分泌。③ 糖皮质激素(corticosteroids): 泼尼松, 泼尼松龙和甲基泼尼松龙等促进糖异生而升高血糖, 可用于短期维持适当血糖水平。常按泼尼松每日 $2 \text{ mg} / \text{kg}$ 计算给药, 可口服或改用氢化可的松静脉给药。④ 二氮嗪(diazoxide): 每日 $10 \sim 20 \text{ mg} / \text{kg}$, 口服。二氮嗪可促进 K_{ATP} 通道的开放而有效的抑制胰岛素的分泌, 但病人的耐受性差, 全身用药时需同时加用氯噻嗪(chlorothiazide, 每日 $7 \sim 10 \text{ mg} / \text{kg}$)。⑤ 硝苯地平(nifedipine): 每日 $0.25 \sim 2.5 \text{ mg} / \text{kg}$, 口服。硝苯地平通过阻断钙通道而抑制胰岛素的分泌, 病人的耐受性好, 但要注意血压的监测。

2 诊断要点

诊断要点参见文献^[9,10]。① 新生儿或小婴儿有反复低血糖发作: 血糖 $< 2.2 \text{ mmol} / \text{L}$, 严重者低于 $1 \text{ mmol} / \text{L}$, 甚至测不出; ② 有绝对的或相对的持续高胰岛素血症: a 低血糖时空腹血胰岛素 $> 10 \text{ U} / \text{L}$, 血糖在 $0.6 \sim 0.8 \text{ mmol} / \text{L}$ 时血胰岛素 $> 5 \text{ U} / \text{L}$; b 血浆胰岛素 (U / L) / 血浆葡萄糖 (mg / dL) 比值 > 0.3 ; c 注射胰高血糖素 1 mg (静脉或肌注) 后 0.5 h , 血胰岛素 $> 80 \text{ U} / \text{L}$; ③ 低血糖时无酮症; ④ 静脉注射葡萄糖需大于每分钟 $10 \text{ mg} / \text{kg}$ 才能维持血糖在正常范围; ⑤ 常规腹部影像学检查胰腺无异常发现。

3 病例报告

患儿, 男, 26 d, 因反复低血糖 26 d, 四肢抖动 10 余天入院。患儿系第 1 胎第 1 产, 孕 36 周因“胎儿宫内窘迫”剖宫产出生, 出生时 Apgar 评分正常, 出生体重 4200 g , 生后即查血糖为 $0.8 \text{ mmol} / \text{L}$ 。以“巨大儿, 低血糖”住院治疗, 经予葡萄糖输注及对症支持处理, 患儿血糖一直维持在 $1.8 \sim 3 \text{ mmol} / \text{L}$ 。住院 7 d 后好转出院回家。出院诊断: ① 新生儿低血糖; ② 新生儿缺氧缺血性脑病; ③ 巨大儿。出院后一直予配方奶喂养, 每次 $80 \sim 90 \text{ mL}$, $2 \sim 3 \text{ h}$ 一次, 并适当添加少量葡萄糖液口服。出院后未检查血糖。生后 15 d 时出现四肢抖动, 每次发作约 1 min 左右后可自行缓解。生后第 25 天时因发现“脐炎”在当地医院住院治疗, 因检查发现血糖和血钙降低而转入我院。入院体查: 体重 5205 g , 哭声洪亮, 反

应可, 神志清楚, 皮肤红润, 全身无皮疹及硬肿, 头颅外观无畸形, 前囟 $3.0 \text{ cm} \times 3.5 \text{ cm}$, 平软, 心肺听诊无异常, 腹部柔软, 稍隆起, 肝脾无肿大, 肛门外生殖器外观正常, 双手通贯掌, 四肢肌张力稍低, 原始反射均可引出。血糖 $1.4 \text{ mmol} / \text{L}$ 。患儿母亲孕期体健, 产后检查无糖尿病。家族中无遗传病史及传染病史。入院后检查: 血常规: Hb $140 \text{ g} / \text{L}$, WBC $11.3 \times 10^9 / \text{L}$, N 0.35 , L 0.59 , M 0.06 , PLT $434 \times 10^9 / \text{L}$; 血 K^+ $5.0 \text{ mmol} / \text{L}$, Na^+ $137.3 \text{ mmol} / \text{L}$, Cl^- $100.6 \text{ mmol} / \text{L}$, CO_2CP $20.8 \text{ mmol} / \text{L}$, AG $15.9 \text{ mmol} / \text{L}$, Ca^{2+} $2.56 \text{ mmol} / \text{L}$, P $2.32 \text{ mmol} / \text{L}$; 肝功能正常; C 反应蛋白(CRP) 阴性; 血肺炎支原体-IgG, IgM 均阴性; 血肺炎衣原体 IgM, IgG 均阴性; TORCH 均阴性; 血培养阴性; 血气分析正常; 尿酮体阴性; 甲状腺功能正常; 新生儿行为测定(NBNA) 36 分(正常 ≥ 37 分)。头部 MRI: 脑白质呈稍长 T1, 长 T2 信号改变, 脑室系统稍小, 可见第五脑室形成, 脑沟裂池形态正常, 中线结构居中, 左侧颞额顶部硬膜下可见新月形长 T1 长 T2 信号, 结论: ① HIE, ② 左侧颞额顶部硬膜下积液。腹部 B 超检查胰腺、肝、脾及双肾和肾上腺未发现异常。腹部 CT(平扫和增强) 检查胰腺未见异常。染色体核型: $46, \text{XYqh}+$, 意见: 普通 G 带未见异常。入院后观察发现患儿吃奶好, 每次吃奶 $90 \sim 120 \text{ mL}$ 左右, 每 2 小时一次。但监测血糖发现, 患儿的血糖持续低于 $2.2 \text{ mmol} / \text{L}$, 加用泼尼松每日 $2 \text{ mg} / \text{kg}$ 口服, 2 次/日, 血糖仍然持续低于 $2.2 \text{ mmol} / \text{L}$, 从而改用氢化可的松每日 $10 \text{ mg} / \text{kg}$, 静滴, 每 12 h 一次, 但患儿的血糖仍然波动于 $1.2 \sim 2.8 \text{ mmol} / \text{L}$ 之间, 并需静脉输注 10% 葡萄糖溶液, 糖速为每分钟 $10 \sim 17 \text{ mg} / \text{kg}$, 才能维持血糖的稳定。入院后第 5 天测定血胰岛素含量为 $24.13 \text{ U} / \text{L}$ ($2.21 \sim 14.44 \text{ U} / \text{L}$), 同份标本的血糖为 $1.5 \text{ mmol} / \text{L}$, 血浆胰岛素 (U / L) / 血浆葡萄糖 (mg / dL) 比值为 0.89 (> 0.3), 符合高胰岛素血症的标准。因无二氮嗪而用奥曲肽 $10 \mu\text{g} / \text{kg}$, 静注每 12 h 一次, 因血糖仍然持续低于 $2.2 \text{ mmol} / \text{L}$, 而逐渐增加至 $20 \mu\text{g} / \text{kg}$, 静注每 8 h 一次。治疗 1 周后复查血胰岛素为 $16.76 \text{ U} / \text{L}$, C 肽 $888.89 \text{ pmol} / \text{L}$ ($223.4 \sim 746.2 \text{ pmol} / \text{L}$), 同份标本的血糖 $1.6 \text{ mmol} / \text{L}$, 血浆胰岛素/血浆葡萄糖比值为 0.59 (> 0.3), 胰岛素的分泌有下降趋势。因患儿家长不同意进行胰腺活检而出院。出院诊断: 先天性高胰岛素血症。

4 诊断性思维

患儿为巨大儿, 生后即出现低血糖, 虽立即在当

地住院给予葡萄糖输注及对症支持处理,但血糖总是波动在 $1.8 \sim 3 \text{ mmol/L}$ 。当地出院诊断为:①新生儿低血糖;②新生儿缺氧缺血性脑病;③巨大儿。至生后25 d因“脐炎”到当地再次住院时检查仍然发现有低血糖而转入我院。来我院后查血糖为 1.4 mmol/L ,立即给予10%葡萄糖溶液 2 mL/kg ,静脉注射,使血糖恢复正常。入院后观察发现尽管患儿吃奶正常,每天吃奶量为 $1\ 080 \sim 1\ 440 \text{ mL}$,但仍然反复出现低血糖,用糖皮质激素治疗效果欠佳,表明该患儿为严重反复发作型低血糖症。严重反复发作型低血糖多是由于其他先天性内分泌或代谢性疾病所引起,除低血糖外常伴有原发病的临床表现。患儿除持续反复低血糖外无明显的其他异常,入院后行腹部影像学检查肝、脾及双肾和肾上腺未发现异常。由于患儿生后即起病,且肝脾不肿大,肝功能正常,尿酮体阴性,从而排除了碳水化合物和氨基酸代谢障碍性疾病如:半乳糖代谢病、糖原累积症、丙氨酸血症及肾上腺皮质功能低下所致低血糖。患儿甲状腺功能正常,头部MRI未发现脑垂体异常的影像变化,从而排除甲状腺功能低下和脑垂体发育不良所致的低血糖。根据患儿生后即出现低血糖症且持续性存在,低血糖时查尿酮体为阴性,提示体内可能存在胰岛素的异常分泌,从而测定血胰岛素的含量,发现血胰岛素含量明显增高,血浆胰岛素(U/L)/血浆葡萄糖(mg/dL)比值 >0.3 ,结果符合高胰岛素血症的标准,提示患儿持续反复发作的低血糖是由于体内存在器质性胰岛素不适当分泌过多所致。

此外母亲患糖尿病的婴儿、严重溶血病的婴儿和用枸橼酸葡萄糖作保养液的血液换血治疗的患儿,体内也可出现暂时性的血胰岛素增高^[11,12]。患儿母亲孕期体健,产后检查无糖尿病,故该患儿为非糖尿病母亲的患儿。患儿生后26 d Hb 仍有 140 g/L ,提示生后未发生溶血现象;且患儿无换血治疗的经历,表明患儿血胰岛素的增高不是由于这些因素所致。持续性血胰岛素增高主要见于先天性持续性高胰岛素血症、胰岛细胞腺瘤和 Beckwith 综合征(以体重大、舌大、脐疝和某些畸形伴高胰岛素血症为特征)。患儿虽然为巨大儿,但无舌大和脐疝,也未发现身体的其他畸形,因此,不支持 Beckwith 综合征的诊断。患儿腹部影像学检查(B超和CT)均未发现胰腺异常影像也不支持胰岛细胞腺瘤的诊断。结合患儿病史特点及各项检查结果,该患儿符合先天性婴儿持续性高胰岛素血症的诊断。

5 评论

本病诊断的关键在于早期发现低血糖,治疗目的是在正常的饮食下使血糖维持在安全的范围。低血糖的诊断并不难,主要是要对低血糖的发生应引起重视,由于婴儿尤其是新生儿出现低血糖时常无明显的症状和体征,且出现的临床表现又不典型,常易误诊。严重的低血糖可对中枢神经系统造成不可逆的损害,其损伤程度超过缺血缺氧性损伤。小婴儿大脑处于迅速发育之中,其对葡萄糖的利用和转运超过生后任何一时期,低血糖常可导致智能和运动发育的永久性损害,因此一旦发生低血糖,应积极处理,以防中枢神经损害。由于高胰岛素血症性低血糖所致的脑损伤比其他原因所致低血糖更为严重,故对于出现喂养困难、嗜睡、青紫、哭声异常、抖动、惊厥、抽搐、甚至昏迷者应注意血糖和尿酮的监测,对于持续反复低血糖伴有尿酮阴性者,要及时测定血胰岛素的含量,以便早期确诊和治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Fournet JC, Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism [J]. *Horm Res*, 2003, 59(Suppl 1): 30-34.
- [2] 余慕雪,陈东平,杜敏联,李易娟,李晓瑜. 先天性高胰岛素血症5例临床分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2003, 18(7): 421-423.
- [3] 张雪峰,童笑梅,张伯福. 新生儿高胰岛素血症性低血糖症二例[J]. *中国围产医学杂志*, 2002, 5(1): 45.
- [4] 杨波,温天莲,戴学定. 新生儿高胰岛素血症性低血糖症一例[J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42(5): 332.
- [5] Hussain K. Congenital hyperinsulinism [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2005, 10(4): 369-376.
- [6] Sempoux C, Guiot Y, Jaubert F, Rahier J. Focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism: the keys for differential diagnosis [J]. *Endocr Pathol*, 2004, 15(3): 241-246.
- [7] Glaser B. Hyperinsulinism of the newborn [J]. *Semin Perinatol*, 2000, 24(2): 150-163.
- [8] Cosgrove KE, Shepherd RM, Fernandez EM, Natarajan A, Lindley KJ, Aynsley-Green A, et al. Genetics and pathophysiology of hyperinsulinism in infancy [J]. *Horm Res*, 2004, 61: 270-288.
- [9] Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Aynsley-Green A, Lindley KJ. Hyperinsulinism in infancy: From basic science to clinical disease [J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(1): 239-275.
- [10] 李文益,陈述枚. 儿科新理论和新技术[J]. 北京:人民卫生出版社, 2002, 497.
- [11] Parviainen AM, Puolakka J, Kirkinen P. Antepartum findings and obstetric aspects in pregnancies followed by neonatal persistent hyperinsulinemic hypoglycemia [J]. *Am J Perinatol*, 2002, 19(22): 163-168.
- [12] Christesen HB, Feilberg-Jorgensen N, Jacobsen BB. Pancreatic b-cell stimulation tests in transient and persistent congenital hyperinsulinism [J]. *Acta Paediatr*, 2001, 90(10): 1116-1120.

(本文编辑:吉耕中)