

## KCNJ11 基因突变引起的新生儿糖尿病 1 例

王姝彦 张龙江 何中倩 田青 李晓东

(深圳市第六人民医院新生儿科, 广东 深圳 518052)

[中图分类号] R722 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2012)01-0073-03

患儿,男,1 h,因双胞胎之大、低出生体重收入院。患儿为第2胎第1产,孕37周因“双胞胎妊娠”行剖宫产出生,臀位,试管婴儿,双卵双胞胎,双胞胎之大,出生体重2050 g。无胎膜早破,羊水、胎盘无异常,脐带绕颈1周,Apgar评分1 min、5 min、10 min均为10分。入院体查:T 35.4℃,P 140次/分,R 48次/分。体重2050 g,头围31 cm,身长46 cm。精神反应可。足月儿貌,皮肤松弛,无发绀及吸气性三凹征。前囟平坦,张力不高,约2.0×2.0 cm。双肺呼吸音清,未闻及干湿罗音。心律齐,心音有力,未闻及杂音。腹平软,肝肋下1.5 cm,质软,脾未及,肠鸣音正常。四肢肌张力正常。父母非近亲结婚,母孕期定期产检,无特殊病史。无糖尿病家族史,同胞弟弟血糖正常。入院后第1天患儿查血糖8.0 mmol/L,停止静脉输注葡萄糖,多次复查血糖仍持续升高,最高达15.1 mmol/L。查胰岛素1.85 mIU/L(参考范围1.87~23.1 mIU/L),C肽0.066 ng/mL(参考范围0.5~3.2 ng/mL),血酮体、尿酮体均为阴性。胰岛细胞抗体、胰岛素抗体、谷氨酸脱羧酶抗体均为阴性,甲状腺功能正常,皮质醇正常。胰腺彩超未见异常。诊断:新生儿糖尿病(neonatal diabetes mellitus, NDM)。生后8 d开始给予胰岛素治疗,使用诺和灵30 R皮下注射,q12h,最大剂量每日0.9 IU/kg,血糖波动于2.6~18.3 mmol/L。10 d后换用诺和灵R皮下注射,q6h。同时联系做相关基因筛查。换用诺和灵R 2 d后加用格列本脲试验性治疗,开始剂量为每日0.2 mg/kg,分2次给予,逐渐增加剂量,而诺和灵R逐渐减量。应用格列本脲11 d后停用诺和灵R,格列本脲增至每日

0.8 mg/kg,分2次给予。患儿血糖控制良好,出院前餐前血糖波动于5.1~9.1 mmol/L,餐后2 h血糖波动于5.6~10.4 mmol/L。出院后继续口服格列本脲治疗(每日0.8 mg/kg,分2次给予)。随访2个月,患儿血糖控制良好,2月龄时体重4.8 kg。格列本脲治疗后基因筛查结果见表1。

表1 患儿KCNJ11基因和INS基因CDS区直接测序突变结果

基因	核苷酸位置	蛋白质变化	rs-ID
KCNJ11	c. 601C > T (Het)	R201C	rs80356625
INS	c. -23T > A (Hom)		rs689
INS	c. *22A > C (Hom)		rs3842753

对患儿KCNJ11突变位点(c. 601C > T)及INS基因突变位点(c. -23T > A、c. \*22A > C)所在区域,在其胞弟和其父母DNA中进行验证,并再次对患儿进行验证。发现在患儿胞弟、父母DNA中均未发现KCNJ11突变位点突变,且未检出该区域其他有害突变。但发现患儿、其胞弟、父母均携带c. -23T > A和c. \*22A > C纯和突变。

根据NDM相关KCNJ11基因检测结果,发现患儿存在KCNJ11基因一个有害杂合突变c. 601C > T导致该基因编码产生的201位氨基酸由精氨酸变为半胱氨酸(R201C)(图1)。在对患儿KCNJ11基因突变位点所在区域的家系DNA中进行验证,均未发现该位点突变,且未检出该区域其他有害突变。判定该突变为患儿产生的新突变,而非遗传所致。在患儿及其家系DNA中检出INS基因两个非编码区的纯和突变(c. \*22A > C、c. -23T > A)。

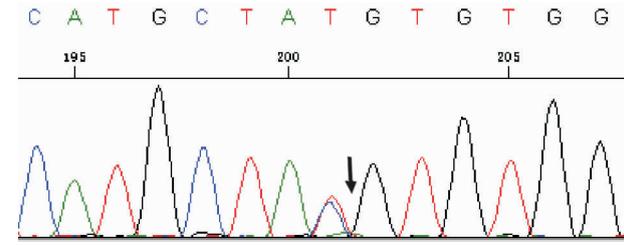


图1 患儿 KCNJ11 基因杂合突变位点 (c.601C > T) 检测峰图 箭头指向为杂合突变位点 c.601C > T 所在峰图中的位置。

讨论: NDM 是一种临床少见的特殊类型的糖尿病, 常发生于生后第 1 个月内或前 6 周, 表现为持续高血糖 (>7 mmol/L), 病程大于 2 周。在活产婴儿中, 其发病率约为 1/50 万 ~ 1/40 万<sup>[1]</sup>。近年研究发现, KCNJ11、ABCC8 等十几种基因与 NDM 的发病有关<sup>[2-3]</sup>。

NDM 是一组异质性的单基因遗传病。临床根据本病的最终转归不同, 可分为两种临床类型: 新生儿暂时性糖尿病 (transient neonatal diabetes, TNDM) 和新生儿永久性糖尿病 (permanent neonatal diabetes, PNDM)。TNDM 约占 NDM 的 50% ~ 60%<sup>[4]</sup>。通常伴有宫内发育迟缓, 发病年龄较小, 较少发生糖尿病酮症酸中毒, 胰岛素的起始剂量也较低。大部分在 1 年内缓解, 但半数以上会在儿童期或青春期出现糖尿病复发, 复发后需要终生胰岛素治疗。TNDM 最常见的遗传学改变是 6q24 异常<sup>[5]</sup>。

PNDM 起病相对较晚, 宫内发育迟缓所占比例较小, 在发病时往往伴有酮症酸中毒, 胰岛素的起始剂量多较大。PNDM 发病后无缓解过程, 往往需要终生维持治疗。目前发现的引起 PNDM 的基因有 KCNJ11 (30%)、ABCC8 (约 19%)、INS (约 20%)、GCK (4%) 以及 PDX1 (<1%)<sup>[6]</sup>。KCNJ11 基因位于人类染色体 11p15.1 区域, 编码产生胰岛素分泌相关 KATP 通道的内向整流亚单位 Kir6.2 蛋白。KATP 通道由 2 种亚单位构成, 即内向整流亚单位 Kir 6.2 亚单位 (编码基因 KCNJ11) 和磺脲受体 SUR1 (编码基因 ABCC8) 两种蛋白质构成, 位于中间 4 个较小的 Kir6.2 形成 KATP 通道的中心孔道, 包绕其外 4 个较大的 SUR1 为调节亚单位。ATP 和 ADP 为 KATP 通道的主要门控分子, 静息状态下钾通道开放,  $\beta$  细胞超极化使电压依赖型钙通道关闭。摄食后血糖升高,  $\beta$  细胞内代谢产生大量 ATP, ATP/ADP 的比例改变, 关闭 KATP 通道, 细胞内钾离子浓度升高, 细胞膜去极化, 电压依赖型钙离子通

道打开, 钙离子内流, 触发胰岛素胞吐释放<sup>[7]</sup>。KCNJ11 和 ABCC8 基因的突变导致 KATP 通道关闭障碍,  $\beta$ -细胞不能去极化, 胰岛素就不能释放。Kir6.2 和 SUR1 组成 KATP 通道在人体内广泛表达。除胰岛  $\beta$  细胞外, KATP 通道在脑组织、心肌、骨骼肌中均有分布。因此该通道突变, 临床上不仅表现为糖尿病, 而且同时伴有其他的临床症状和体征。20% NDM 患儿可合并发育迟缓、肌无力、癫痫, 称为 DEND 综合征<sup>[6]</sup>。基因 KCNJ11 和 ABCC8 重度复合突变可以引起 DEND 综合征<sup>[8-9]</sup>。磺脲类药物可以直接作用于 SUR1 并关闭 KATP 通道。研究报告对于 KCNJ11 和 ABCC8 基因突变所致的 NDM, 可使用磺脲类药物替代胰岛素进行治疗, 较胰岛素治疗低血糖的发生率更低, 且未见明显不良反应<sup>[10]</sup>, 而且对于有神经系统症状者可改善神经系统症状<sup>[11]</sup>。基因 KCNJ11 和 ABCC8 突变引起的 NDM 需要的格列本脲治疗量较大, 每日 0.4 ~ 1.0 mg/kg<sup>[12]</sup>。INS 基因突变是继 KCNJ11 基因突变之后的第二大引起 PNDM 发病的重要病因, INS 基因突变引起的 PNDM 患儿体重略重, 宫内生长迟缓程度较轻, 多数患儿糖尿病发病时间稍晚。基因 KCNJ11 和 ABCC8 突变者一般 3 月龄内起病, 而 INS 突变者 6 ~ 12 月龄起病<sup>[13]</sup>。目前无特效治疗。Turkkahraman 等<sup>[14]</sup>报道, 使用磺脲类药物治疗 1 例 GCK 基因突变引起的 PNDM 患儿有效。对于其他基因突变引起的 PNDM, 目前胰岛素仍是唯一的治疗选择。

该患儿开始应用胰岛素治疗 10 d, 血糖控制差, 使用格列本脲试验性治疗, 血糖控制良好, 基因结果显示患儿存在 KCNJ11 基因一个有害杂合突变 c.601C > T, 导致该基因编码产生的 201 位氨基酸由精氨酸变为半胱氨酸 (R201C)。在对患儿 KCNJ11 基因突变位点所在区域的家系 DNA 中进行验证, 均未发现该位点突变, 且未检出该区域其他有害突变。确诊为 KCNJ11 基因突变引起的 NDM。判定该突变为患儿产生的新突变, 而非遗传所致。提示对于 NDM, 有条件者应进行热点突变基因检测, 尤其是 KCNJ11、ABCC8、INS 基因, 以进一步明确诊断。另一方面, 在基因检测之前, 应用胰岛素 1 ~ 2 周效果不佳者, 可试用格列本脲治疗。

[参 考 文 献]

[1] Hamilton-Shield JP. Overview of neonatal diabetes [J]. Endocr Dev, 2007, 12: 12-23.  
[2] Turkkahraman D, Bircan I, Tribble ND, Akçurum S, Ellard S,

Gloyn AL. Permanent neonatal diabetes mellitus caused by a novel homozygous(T168A) glucokinase(GCK) mutation: initial response to oral sulphonylurea therapy[J]. J Pediatr, 2008, 153(1): 122-126.

[3] Polak M, Dechaume A, Cavé H, Nimri R, Crosnier H, Sulmont V, et al. Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early infancy: a report from the French ND (Neonatal Diabetes) Study Group[J]. Diabetes, 2008, 57(4): 1115-1119.

[4] Cavé H, Polak M, Drunat S, Denamur E, Czernichow P. Refinement of the 6q chromosomal region implicated in transient neonatal diabetes[J]. Diabetes, 2000, 49(1): 108-113.

[5] Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, Edghill EL, Gloyn AL, Robinson D, et al. Mutation in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood[J]. Diabetes, 2007, 56(7): 1930-1937.

[6] De León DD, Stanley CA. Permanent neonatal diabetes mellitus [DB/OL]. [2008-02-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1447/>

[7] Henquin JC. Pathways in beta-cell stimulus-secretion coupling as targets for therapeutic insulin secretagogues[J]. Diabetes, 2004, 53(Suppl 3): S48-S58.

[8] Proks P, Girard C, Haider S, Gloyn AL, Hattersley AT, Sansom MS, et al. A gating mutation at the internal mouth of the Kir 6.2 pore is associated with DEND syndrome[J]. EMBO Rep, 2005, 6(5): 470-475.

[9] Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL, Bellanné-Chantelot C, Nivot S, Coutant R, et al. KCNJ11 activating mutation are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features[J]. Eur J Hum Genet, 2006, 14(7): 824-830.

[10] Slingerland AS, Hurkx W, Noordam K, Flanagan SE, Jukema JW, Meiners LC, et al. Sulphonylurea therapy improve cognition in a patient with the V59M KCNJ11 mutation[J]. Diabet Med, 2008, 25(3): 277-281.

[11] Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir 6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy[J]. Diabetes, 2005, 54(9): 2503-2513.

[12] Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir 6.2 mutations[J]. N Engl J Med, 2006, 355(5): 467-477.

[13] Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B, et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood[J]. Diabetes, 2008, 57(4): 1034-1042.

[14] Turkkahraman D, Bircan I, Tribble ND, Akcurin S, Ellard S, Gloyn AL. Permanent neonatal diabetes mellitus caused by a novel homozygous (T168A) glucokinase (GCK) mutation: initial response to oral sulphonylurea therapy[J]. J Pediatr, 2008, 153(1): 122-126.

(本文编辑:王庆红)

· 消息 ·

中国当代儿科杂志第三届编辑委员会通讯编委名单

(以姓氏拼音为序)

Jatinder BHATIA	安金斗	何庆南	李梅	刘文恩	任榕娜	魏波	余健
Walther J. FRANS	陈光福	何少茹	李文斌	刘亚黎	盛晓阳	徐华	余小河
Soo Young PI	陈惠金	贺智敏	林影	罗芳	石小湘	徐庆玲	余自华
Xiangming QIU	程秀永	黄松明	刘翠青	毛健	宋元宗	颜崇淮	张庆松
William D. RHINE	党西强	贾延劼	刘光陵	穆亚平	涂玲	杨放如	赵凤临
Koravangattu SANKARAN	富建华	江米足	刘汉楚	农绍汉	王庆红	杨欢	钟乐
Kris C SEKAR	郭晓清	姜玉武	刘杰波	欧阳长安	王晓莉	姚开虎	周克英
Peter Hao TANG	韩波	李利	刘敬	任立红	王煜	叶贞志	周文浩