

· 临床经验 ·

永久性新生儿糖尿病 10 例临床分析

杨文利 桑艳梅 刘敏 谷奕 朱逞 倪桂臣

(首都医科大学附属北京儿童医院内科,北京 100045)

[中图分类号] R722.19 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2012)02-0144-03

新生儿糖尿病(neonatal diabetes mellitus, NDM)是指生后 6 个月内发生的糖尿病^[1-3],根据疾病转归的不同可分为暂时性(TNDM)和永久性(PNDM)两种类型。PNDM 为终身性疾病,约占 NDM 的 50%,其中部分患儿可伴发其他系统的异常,临床表现为新生儿糖尿病综合征。胰岛素曾经是治疗 PNDM 的唯一选择,近期临床研究资料表明,大多数由于 ATP 敏感性钾通道基因突变所导致的 PNDM 患儿对格列苯脲治疗敏感,可运用格列苯脲成功替代胰岛素进行治疗,从而提高患儿的生活质量^[4]。由于 PNDM 在活产婴儿中的发病率仅为 1/260000 ~ 1/215000^[5],关于 PNDM 的临床研究资料也较少。本研究对 2002 ~ 2009 年间我院收治的 10 例 PNDM 患儿的临床资料进行总结,以期提高临床医师对 PNDM 的认识,并为 PNDM 临床治疗方案的选择提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2002 ~ 2009 年间我院收治的 10 例 PNDM 患儿为研究对象,其中男孩 5 例,女孩 5 例,均为生后 6 个月内起病。5 例为足月小样儿,5 例为适于胎龄儿。患儿出生时一般情况可,无围生期窒息史。入院后体格检查均未见异常。母孕期体健,无糖耐量异常病史。患儿父母均为非近亲结婚,均无糖尿病家族史。患儿的一般临床资料见表 1。

1.2 实验室检查

10 例患儿起病时血糖水平介于 24.9 ~ 45 mmol/L 之间,均伴有不同程度的酮症酸中毒及脱水。血浆胰岛素(正常值 6 ~ 27 uIU/mL)及 C-肽(正常值 1.1 ~ 5 ng/mL)均低于正常值。糖化血红蛋白

蛋白介于 7.4% ~ 14.2% 之间(正常值:4% ~ 6%)。胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛素抗体(IAA)、谷氨酸脱羧酶抗体(GAD)等胰岛素自身抗体均为阴性。胰腺超声检查发现 2 例患儿胰腺菲薄,1 例胰腺稍薄。其余患儿胰腺超声未示异常。见表 2。

2 结果

2.1 诊疗经过

10 例患儿入院后经相关实验室检查确诊为 NDM,并根据临床特征初步判断为 PNDM。患儿确诊后首先应用胰岛素进行治疗,胰岛素治疗起始剂量介于每日 1.1 ~ 1.5 u/kg 之间。其中 5 例 PNDM 患儿于病情平稳后用格列苯脲进行了为期 2 ~ 3 周的试验性治疗。其中 2 例有效,用格列苯脲(每日 0.9 mg/kg)完全取代了胰岛素治疗;1 例部分有效,用格列苯脲(每日 1.0 mg/kg)和胰岛素(每日 0.4 u/kg)联合方案进行治疗;另 2 例患儿对格列苯脲治疗无效,继续用胰岛素进行治疗。

2.2 随访

出院后经长达 2 ~ 8 年的随访,10 例患儿均一直未缓解,提示本组患儿均患有 PNDM。病例 1 生后 3 个月 26 d 确诊为 NDM,后逐渐出现生长迟缓,7 岁 10 个月时经 X 线检查确诊为多发性骨骺发育不良。8 岁 3 个月时,患儿无明显诱因出现一过性肝功能衰竭(ALT 2733 IU/L,AST 7908 IU/L),经过一系列的保肝治疗,3 周后肝功能逐渐恢复正常。住院期间发现患儿伴有孤立性中枢性甲状腺功能减退,遂予以优甲乐治疗。患儿智力发育正常,临床诊断为 Wolcott-Rallison 综合征。病例 2 和病例 3 经长期随访,至生后 2 岁糖尿病仍未缓解,且同时伴发肌无力、运动和智力发育落后等神经系统的异常,临床

[收稿日期]2011-09-15;[修回日期]2011-10-18
[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]杨文利,女,硕士研究生。

表 1 10 例 PNDM 患儿一般临床资料

病例	性别	出生体重(kg)	起病年龄(d)	伴发异常	胰岛素起始剂量(u/kg·d)	格列苯脲剂量(mg/kg·d)
1	男	2.5	116	多发性骨骺发育不良, 一过性肝功能衰竭, 孤立性中枢性甲减	1.2	未试用
2	男	2.3	50	肌无力, 体格智力发育落后	1.3	0.9
3	男	2.0	38	肌无力,偏瘫, 体格智力发育落后	1.5	0.9
4	女	2.2	66	无	1.2	未试用
5	女	2.4	135	无	1.1	未试用
6	女	2.9	150	无	1.2	1.0
7	女	3.2	90	无	1.4	1.0
8	男	3.0	170	无	1.2	未试用
9	男	2.6	90	无	1.2	未试用
10	女	3.5	165	无	1.1	1.0

诊断为 intermediate DEND (iDEND) 综合征。其余 7 例患儿生长发育均正常。10 例患儿中 3 例应用格列苯脲治疗有效者,经长期随访,血糖控制良好,无明显低血糖等副作用发生。其余 7 例患儿均应用胰岛素进行治疗,血糖控制良好,无明显胰岛素治疗副作用的发生。

表 2 10 例 PNDM 患儿实验室检查结果

病 例	起病时血糖 (mmol/L)	β-羟丁酸 (mmol/L)	酮症 酸中毒	胰岛素 (uIU/mL)	C-肽 (ng/mL)	糖化血红 蛋白(%)	胰岛素 自身抗体	胰腺 B 超
1	42.3	2.78	+	<2	<0.2	8.0	-	正常
2	34.6	0.70	+	<2	<0.2	8.1	-	非薄
3	40.0	1.35	+	<2	0.94	10.0	-	正常
4	45.0	0.42	+	<2	<0.2	8.7	-	正常
5	36.5	1.68	+	<2	<0.5	7.4	-	稍薄
6	39.8	1.56	+	<2	<0.5	10.2	-	正常
7	43.4	1.48	+	5	<0.5	14.2	-	非薄
8	24.9	2.98	+	<2	<0.5	10.2	-	正常
9	28.2	4.86	+	<2	<0.2	13.7	-	正常
10	29.4	1.30	+	<2	<0.2	9.8	-	正常

3 讨论

NDM 是一组由单基因突变导致的特殊类型糖尿病,以胰岛素分泌不足和高血糖为特征^[6]。NDM 最初是指新生儿期发生的糖尿病,近年大量研究发现,生后 6 个月之内的糖尿病患儿均是由于单基因突变所导致的,故已将该病诊断的年龄切点改为生后 6 个月^[4]。TNDM 约占 NDM 的 50%,通常伴有宫内发育迟缓(IUGR)、糖尿病发病年龄较小(多于生后 1 个月内诊断,平均诊断年龄为生后 6 d)、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,约 60% 患儿至青春期可再次发生糖尿病。与 TNDM 相比,PNDM 患儿起病相对

较晚,宫内发育迟缓及低出生体重所占比例较小,但病情较重,更容易发生酮症酸中毒及出现丙酮尿,脱水发生率也较高,同时早期即可出现糖尿病血管并发症^[7]。PNDM 需终身用胰岛素或格列苯脲治疗^[8-10]。临床区分 PNDM 和 TNDM 主要依据患儿的临床特征及患儿发病后糖尿病是否能够缓解。目前区分 PNDM 和 TNDM 的年龄切点是 18 个月,如患儿生后 18 个月 NDM 仍未缓解,则临床诊断为 PNDM^[11]。

本研究中,10 例患儿均于生后 6 个月内出现糖尿病表现,均存在胰岛素分泌不足,胰岛素自身抗体均为阴性,NDM 诊断成立。本研究中患儿起病相对较晚,均为新生儿期以后起病,起病时均伴有不同程度的脱水及酮症酸中毒,胰岛素治疗起始量较大(每日 1.1 ~ 1.5 u/kg),符合 PNDM 的临床特征。出院后随访发现患儿至生后 2 岁半仍未缓解,故临床分型考虑均为 PNDM^[10-11]。

迄今已发现了十几种与 PNDM 相关的致病基因,其中 KCNJ11 基因(编码 Kir 6.2 亚单位)和 AB-CC8 基因(编码 SUR1 亚单位)为 PNDM 的主要致病基因。Kir 6.2 亚单位在胰岛 β 细胞、脑组织、心肌、骨骼肌中均有分布,SUR1 亚单位在神经细胞中也有分布。由于上述两种亚单位在不同组织的广泛分布,导致其编码基因突变后,临床上不仅表现为糖尿病,而且同时可伴有其他的临床症状和体征。研究显示,Kir 6.2 基因(KCNJ11)突变导致的 PNDM 患儿中,约 1/3 伴有神经症状;部分 PNDM(约 5%)在高血糖的同时伴有发育迟缓、肌无力、癫痫,称为 DEND 综合征^[12]。也有部分患儿仅表现为发育迟缓和肌无力,而无癫痫表现,称为 iDEND 综合征^[13]。本研究中,病例 2 和病例 3 确诊为 NDM 后,

均陆续出现肌无力、运动和智力发育落后等神经系统表现,且均无癫痫发作病史,故临床诊断考虑为iDEND综合征。

除DEND和iDEND综合征以外,PNDM还常伴发其他系统的损害,如PNDM伴胰腺先天性发育不全、IPEX综合征、Fanconi-Bickel综合征、Wolcott-Rallison综合征等^[14-17]。本研究中,病例1出生后表现出多种与Wolcott-Rallison综合征相关的临床症状:首先出现PNDM,之后陆续出现多发性骨骺发育不良、生长迟缓、急性肝功能衰竭、孤立性中枢性甲状腺功能减退等表现,其临床特征与文献报道一致^[18-19]。

大部分PNDM需要胰岛素进行治疗,近年研究发现,绝大多数由KCNJ11基因和ABCC8基因突变所导致的PNDM患者,对格列苯脲治疗有效^[20]。目前推荐格列苯脲治疗NDM的起始剂量为每次0.05 mg/kg,每日2次,最大量不超过每日1 mg/kg。本研究应用格列苯脲对5例临床确诊为PNDM的患儿进行了试验性治疗。其中2例临床诊断为iDEND综合征的患儿均对格列苯脲治疗有效,完全以格列苯脲取代了胰岛素治疗;1例患儿部分有效,应用格列苯脲和胰岛素联合方案进行治疗,经长期随访,3例对格列苯脲治疗有效的患儿血糖均控制良好,无低血糖等明显副作用的发生。用口服降糖药治疗替代胰岛素治疗PNDM可以减轻患儿家长的经济负担及患儿每日多次注射胰岛素所带来的痛苦,也在一定程度上避免和减少了胰岛素治疗所导致的各种并发症的发生。

参 考 文 献

[1] Hamilton-Shield JP. Overview of neonatal diabetes[J]. *Endocr Dev*, 2007, 12:12-23.

[2] 任倩,纪立农. 新生儿糖尿病的遗传学特征及诊疗进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2009, 17(9):711-712.

[3] Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(3): 265-291.

[4] Rubio-Cabezas O, Klupa T, Malecki MT. Permanent neonatal diabetes mellitus-the importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants[J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41(3): 323-333.

[5] Wiedemann B, Schober E, Waldhoer T, Koehle J, Flanagan SE, Mackay DJ, et al. Incidence of neonatal diabetes in Austria-calculation based on the Austrian Diabetes Register[J]. *Pediatr Diabetes*, 2010, 11(1): 18-23.

[6] Suzuki S, Makita Y, Mukai T, Matsuo K, Ueda O, Fujieda K. Molecular basis of neonatal diabetes in Japanese patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(10): 3979-3985.

[7] 胡海英. 新生儿糖尿病[J]. 国外医学(内分泌学分册), 2004, 24(1):41-43.

[8] Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6. 2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(6): 1190-1197.

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

[10] Letha S, Mammen D, Valamparampil JJ. Permanent neonatal diabetes due to KCNJ11 gene mutation[J]. *Indian J Pediatr*, 2007, 74(10): 947-949.

[11] Laborie LB, Mackay DJ, Temple IK, Molven A, Søvik O, Njølstad PR. DNA hypomethylation, transient neonatal diabetes, and prune belly sequence in one of two identical twins[J]. *Eur J Pediatr*, 2010, 169(2): 207-213.

[12] Shimomura K, Horster F, de Wet H, Flanagan SE, Ellard S, Hattersley AT, et al. A novel mutation causing DEND syndrome: a treatable channelopathy of pancreas and brain[J]. *Neurology*, 2007, 69(13): 1342-1349.

[13] Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6. 2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy[J]. *Diabetes*, 2005, 54(9): 2503-2513.

[14] Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence[J]. *Nat Genet*, 1997, 15(1): 106-110.

[15] Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2003, 15(4): 430-435.

[16] Yoo HW, Shin YL, Seo EJ, Kim GH. Identification of a novel mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome presenting with neonatal diabetes mellitus and galactosaemia[J]. *Eur J Pediatr*, 2002, 161(6): 351-353.

[17] Senée V, Vattem KM, Delépine M, Rainbow LA, Haton C, Lecoq A, et al. Wolcott-Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity[J]. *Diabetes*, 2004, 53(7): 1876-1883.

[18] Rubio-Cabezas O, Patch AM, Minton JA, Flanagan SE, Edghill EL, Hussain K, et al. Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(11): 4162-4170.

[19] Senée V, Vattem KM, Delépine M, Rainbow LA, Haton C, Lecoq A, et al. Wolcott-Rallison syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity[J]. *Diabetes*, 2004, 53(7): 1876-1883.

[20] 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 Kir6. 2 mutations[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(5): 467-477.

(本文编辑:王庆红)