

婴儿持续性高胰岛素血症性低血糖症 12 例临床分析

吴爱文, 刘丽, 李秀珍, 程静, 周志红, 张文

(广州医学院附属广州市儿童医院内分泌代谢科, 广东 广州 510120)

[摘要] 目的 探讨婴儿持续性高胰岛素血症性低血糖症(PHHI)的早期诊断和治疗问题。方法 回顾性分析 12 例 PHHI 患儿的临床资料。结果 12 例患儿临床表现除抽搐外,尚有发绀、嗜睡、拒奶、易激惹、出冷汗等,实验室检查有持续性低血糖和高胰岛素血症,胰高血糖素试验阳性,尿酮阴性。7 例给予二氮嗪治疗(每天 5 ~ 15 mg/kg),4 例治疗有效。1 例行胰腺次全切除术,术后血糖正常。6 例随访有精神运动发育迟缓等后遗症,3 例失访,3 例正在随访中。结论 PHHI 可通过血糖监测、血胰岛素和尿酮检查做出早期诊断,部分患儿二氮嗪治疗有效。 [中国当代儿科杂志,2009,11(10):809-812]

[关键词] 高胰岛素血症;低血糖;诊断;治疗;婴儿
[中图分类号] R725.8 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)10-0809-04

Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: clinical analysis of 12 cases

WU Ai-Wen, LIU Li, LI Xiu-Zhen, CHENG Jing, ZHOU Zhi-Hong, ZHANG Wen. Department of Endocrinology and Metabolism, Guangzhou Children's Hospital Affiliated to Guangzhou Medical College, Guangzhou 510120, China (Liu L, Email: liliuxia@hotmail.com)

Abstract: Objective To study the diagnosis and treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. **Methods** The clinical data of 12 infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia were retrospectively reviewed. **Results** Convulsion, cyanosis, lethargy, refusing milk sucking, irritability and sweating were common symptoms. The laboratory findings displayed persistent hypoglycemia and hyperinsulinism in all of the 12 infants. The glucagon test showed positive and no urine ketones were detected in all of the 12 infants. Seven infants were treated with oral diazoxide (5-15 mg/kg daily) and 4 infants showed effective to the therapy. One patient was given subtotal pancreatectomy and the blood glucose level was restored to normal after operation. Of the 12 infants, 6 presented psychomotor retardation in a follow-up of 2 months to 67 months, 3 had loss to follow-up and 3 were still in a follow-up. **Conclusions** The measurement of blood glucose, blood insulin and urinary ketons is helpful in the diagnosis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Diazoxide therapy is effective in some of patients. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (10):809-812]

Key words: Hyperinsulinism; Hypoglycemia; Diagnosis; Treatment; Infant

婴儿持续性高胰岛素血症性低血糖症(persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy, PHHI)过去也称为先天性高胰岛素血症、胰岛异常分泌综合征、胰岛母细胞增殖症。PHHI 是一种代谢性疾病,由 Aynsley-Green 在 1981 年首次报道^[1]。PHHI 是婴幼儿期持续低血糖的常见原因,国内外已有不少文献报道,但本病初发的临床表现多种多样,发病隐袭,基层医生认识仍有不足,易造成漏诊和误诊。而且长期低血糖可致不可逆性中枢神经系统损伤,因此早期诊断和治疗有重要的意义。现将本院 2001 年 6 月至 2009 年 2 月收治的 12 例 PHHI 患儿的临床资料进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

12 例患儿中,男 6 例,女 6 例。发病年龄从 1 日龄至 1 岁,新生儿期发病 7 例,其中于出生后即发病者 3 例,另 4 例为生后第 2 天发病;婴儿期发病 5 例。11 例为足月儿,1 例孕 36 周 5 天,出生时均无窒息史。4 例因胎膜早破剖宫产娩出,8 例顺产娩出。出生体重 2 350 ~ 5 000 kg,除 1 例为足月小样儿和 2 例为巨大儿外,其余均在正常范围,平均出生体重 3 263 g。11 例均在出生后第 1 个月体重增长

[收稿日期]2009-02-03;[修回日期]2009-03-30
[基金项目]“十一五”国家科技支撑计划项目(编号 2006BAI05A07);广东省科技厅项目(编号 30307-3200848;2004B36001040)。
[作者简介]吴爱文,女,硕士研究生,主治医师。主攻方向:小儿内分泌代谢性疾病。
[通讯作者]刘丽,女,主任医师,广州市儿童医院内分泌代谢科,邮编:510120。

良好,平均增长体重为 875 ± 172 g。12 例患儿家族中均未有低血糖者,患儿母亲妊娠期间均无糖尿病。

1.2 诊断标准

本病的诊断依据为:①新生儿或小婴儿有低血糖发作,多为严重的低血糖,低于 1 mmol/L 甚至不能测出。②有绝对的或相对的持续性高胰岛素血症:低血糖时血胰岛素 >10 mIU/L;血糖在 0.6 ~ 0.8 mmol/L 时血胰岛素 >5 mIU/L;血胰岛素 (mIU/L)/葡萄糖 (mg/dL) 比值 >0.3 ;注射胰高血糖素(皮下或肌注,0.01 ~ 0.03 mg/次,最大剂量不超过 1 mg)后 5 ~ 10 min,血糖升至正常。③低血糖时无酮症。④静脉注射葡萄糖需 10 mg/(kg · min) 以上才能维持血糖在正常范围。⑤影像学检查无异常发现^[2]。并排除引起低血糖的其他代谢性疾病(如糖原累积病、脂肪酸代谢紊乱等)。

2 结果

2.1 临床症状及体格检查

抽搐 9 例,发绀 1 例,反应差 4 例,易激惹 2 例,拒奶、嗜睡、出冷汗各 1 例。首发症状中 9 例为抽搐,2 例为反应差,1 例为发绀。12 例均未触及肝脾肿大,3 例四肢肌张力低下,1 例嗜睡,2 例发病时已浅昏迷。

2.2 实验室检查

所有病例空腹 2 ~ 3 h 血糖检查均低于 2.8 mmol/L(新生儿低于 2.2 mmol/L),在 0.2 ~ 2.7 mmol/L 之间,符合低血糖症的诊断标准^[3,4]。本组 12 例低血糖时血胰岛素检查多次高于 10 mIU/L(范围 10.1 ~ 99.3 mIU/L)。12 例血胰岛素/葡萄糖比值测定均大于 0.3(范围 0.43 ~ 3.56)。此外,12 例患儿的血常规、肝功能(ALT,AST,LDH)、血脂(甘油三脂、高密度胆固醇、低密度胆固醇)、电解质、血气分析(pH 值、血乳酸)以及甲状腺功能(FT_3 , FT_4 ,TSH)、生长激素、皮质醇以及促肾上腺皮质激素释放激素、血氨基酸检测及尿 GCMS 有机酸检测结果均在正常范围(表 1)。

表 1 实验室检查结果

例号	空腹 2 ~ 3 h 血糖 (mmol/L)	低血糖时 血胰岛素 (mIU/L)	血胰岛素 (mIU/L)/ 血糖 (mmol/L)	C 肽 (ng/mL)	尿酮	胰高血糖素试验
1	0.7 ~ 1.7	16.8	11.9	4.2	阴性	阳性
2	0.7 ~ 1.7	13.5	10.4	1.4	阴性	阳性
3	0.6 ~ 2.1	21.6	36.0	>7.0	阴性	阳性
4	1.1 ~ 2.1	23.9	22.5	4.2	阴性	阳性
5	1.2 ~ 2.6	24.2	9.4	4.5	阴性	阳性
6	0.5 ~ 1.7	10.1	7.7	2.5	阴性	未做
7	0.9 ~ 1.9	23.3	21.1	3.9	阴性	未做
8	1.4 ~ 2.1	44.6	31.9	7.7	阴性	阳性
9	0.4 ~ 2.3	99.3	43.2	>7.7	阴性	阳性
10	0.9 ~ 2.7	24.3	27.0	5.1	阴性	阳性
11	0.7 ~ 2.7	34.4	21.6	5.7	阴性	阳性
12	0.2 ~ 2.6	57.7	64.1	5.8	阴性	阳性

注:比值中血糖 mmol/L→mg/dL 的换算系数是 18,低血糖伴血胰岛素 (mIU/L)/葡萄糖 (mg/dL) 比值 >0.3 可判定为高胰岛素血症性低血糖症。

2.3 影像学及功能学检查

12 例患儿治疗前行胰腺 B 超或 CT、MRI 检查及肝、胆、脾双肾上腺 B 超均未发现占位性病变及增大。但 4 例脑部 CT 有缺氧缺血性脑病(HIE)改变,1 例脑部 CT 示大脑半球脑沟增宽,1 例 MRI 示胼胝体发育不良。6 例有听觉诱发电位异常,2 例脑电图示额颞区尖慢波。

2.4 治疗及随访

诊断明确后均静脉滴注葡萄糖,速度为 5 ~ 15.5 mg/(kg · min),除 1 例外其他患儿均予加糖配

方奶喂养,2 h 进餐 1 次,2 例需加用甜米糊,和(或)加用泼尼松、氢化可的松等激素治疗。1 例经持续静脉滴注葡萄糖及用胰高血糖素和生长激素后仍出现低血糖,经胰腺次全切除术后未再发低血糖。7 例加用二氮嗪每日 5 ~ 15 mg/kg 口服治疗,其中 4 例服药 3 ~ 7 d 后可停用静脉补糖,血糖能维持在正常范围,3 例无效。

本组 12 例患儿中除 3 例失访,3 例智力发育仍在随访中,其余 6 例均表现为精神运动发育迟缓,1 例行胰腺次全切除术后一直肥胖,弱智,有继发性癫

痼, 每年发作 1 ~ 2 次, 但血糖、胰岛素、葡萄糖耐量
试验结果均在正常范围, 家长拒绝抗癫痫治疗。

1 例患儿服用二氮嗪 2 个月后停药, 血糖亦正常, 无
精神运动发育迟缓(表 2)。

表 2 确诊时间、治疗经过及预后

例号	确诊年龄	特殊治疗	近期治疗效果(住院期间)	维持治疗	随访时间	随访情况
1	11 个月	妥泰、德巴金, 勤进食	无再抽搐, 血糖能维持在正常范围	勤进食	2 个月	仍低血糖, 精神运动发育迟缓, 1 岁不会独坐, 不会爬, 13 个月不能扶站和翻身
2	20 d	妥泰, 勤进食	无再抽搐, 血糖能维持在正常范围	否	否	随诊失访
3	1 个月	无, 勤进食	夜间血糖偶有低于正常, 进食后可恢复正常	勤进食	12 个月	血糖正常, 精神运动发育迟缓, 智力低下, 癫痫
4	12 个月	二氮嗪, 勤进食	无再抽搐, 血糖能维持在正常范围	勤进食	否	随诊失访
5	1 个月	二氮嗪, 勤进食	血糖能维持正常范围	二氮嗪, 勤进食	4 个月	血糖正常, 智力发育正在随访中
6	6 个月	无, 勤进食	血糖能维持正常范围	否	否	随诊失访
7	8 d	二氮嗪, 勤进食	血糖能维持正常范围	勤进食	11 个月	仍低血糖, 7 个月独坐 9 个月扶站, 11 个月未能独站
8	19 d	二氮嗪, 勤进食	血糖能维持正常范围	二氮嗪, 勤进食	2 个月	血糖正常, 生长发育同同龄儿
9	1 个月	二氮嗪, 勤进食	无再抽搐, 夜间血糖偶然有低于正常, 进食后可恢复正常	勤进食	4 个月	仍低血糖, 5 个月抬头欠稳
10	4 个月	二氮嗪, 勤进食	无再抽搐, 夜间血糖偶然有低于正常, 进食后可恢复正常	二氮嗪, 勤进食	1 个月	血糖正常, 智力发育正在随访中
11	18 d	胰腺次全切除术	无再抽搐, 术后血糖在 2.8 ~ 6 mmol/L 之间	无用药维持, 予多餐饮食	67 个月	血糖正常, 精神运动发育迟缓, 肥胖, 弱智, 癫痫
12	3 个月	二氮嗪	无再抽搐, 血糖在 2.8 ~ 6.7 mmol/L 之间	二氮嗪, 勤进食	1 个月	血糖正常, 智力发育正在随访中

3 讨论

低血糖症在临床上很常见, 任何影响到三大物质代谢而导致糖原合成、糖异生、脂肪氧化障碍的先天性疾病都可能引致低血糖症^[5]。PHHI 即是其中一种罕见的代谢性疾病, 北欧的发病率约为 1:37 000 ~ 1:50 000, 在近亲结婚很常见的沙特阿拉伯和某些德裔犹太人中则高达 1:2 500 ~ 1:3 000^[5,6]。分子遗传学研究证实 50% 以上的 PHHI 缘于 4 种基因变异: 胰腺 β 细胞 ATP 敏感钾通道的两个亚单位磺脲类受体(SUR1)基因、KIR6.2 受体基因、谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenease, GDH)和葡萄糖激酶(glucokinase, GCK)基因^[7~10]。这 4 种基因异常可表现隐性或显性遗传^[9,11,12]。基因异常致胰岛 β 细胞自律性分泌过多, 导致患者在子宫内已有持续性胰岛素升高, 胰岛素抑制脂肪分解, 所以部分 PHHI 患儿出生体重在正常范围高值, 有的表现为大于胎龄儿^[13]。患儿脱离母体后, 胰岛素仍持续不当分泌, 从而导致顽固性持久性的低血糖症, 严重者在出生当天即出现低血糖症状, 大部分于新生儿期或婴儿期发病^[14]。持续低血糖可引起脑水肿以致不可逆性髓鞘形成减少及灰质萎缩。高胰岛素血症还

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^[15]。婴儿期大脑处于迅速发育之中, 其对葡萄糖的需要超过生后其他任何时期, PHHI 可致智能和运动发育的永久性损害和(或)继发性癫痫。

病史明确时低血糖症的诊断不难, 但以某些非特异性的神经系统症状(如抽搐、惊厥、昏迷等)或气促、发绀等其他系统症状起病的患者, 常易被误诊为神经系统疾病或呼吸系统疾病而忽略了监测血糖, 延误了对低血糖的及时治疗。本组 12 例患儿中 8 例出现抽搐者, 在外院被误诊为癫痫进行抗癫痫治疗, 却未明确病因及早期对因治疗, 来本院就诊时均存在低血糖所致的神经系统后遗症表现。提示在临床上遇到出生体重正常、体重增长良好、无异常家族史、体查未发现肝脾肿大而又以抽搐为首表现的小婴儿, 要警惕低血糖。诊断上应多次监测血糖, 以低血糖为线索, 进一步检查尿酮, 当尿酮阴性时, 应注意本症。经血常规、肝功能、生化、血气分析以及甲状腺功能、生长激素、皮质醇以及促肾上腺皮质激素释放激素检测、血氨基酸及尿有机酸检测无异常, 且 B 超或 CT 甚至 MRI 均不能发现肝、胰有占位病变及增大, 排除引起低血糖的常见病因如糖原累积病、Citrin 缺陷所致的新生儿肝内胆汁淤积症及脂

肪酸代谢障碍和医源性低血糖后,经静脉补糖,血糖仍难以维持正常,且血糖低于2.2~2.8 mmol/L时血胰岛素高于5~10 mIU/L^[16],血胰岛素/血葡萄糖比值大于0.3,注射胰高血糖素能引起血糖上升时,如排除了外源性及医源性高胰岛素血症,应考虑PHHI的诊断。

治疗目的是在正常饮食下维持血糖在安全范围,以防中枢神经损害^[17]。在本组资料中,有7例在新生儿期发病,但在新生儿期确诊的只有4例,除1例失访外,2例二氮嗪维持治疗有效,而其中1例已表现出运动发育迟缓,唯有1例诊断及治疗及时,生长发育均同同龄儿。1例自行停用二氮嗪治疗血糖仍能维持正常,原因未明,未排除体内升糖激素的代偿作用。4例患儿用二氮嗪方能维持血糖在正常范围。1例药物治疗无效、需行胰腺次全切除术,术后血糖及胰岛素方可维持在正常范围。可见,部分PHHI患儿二氮嗪治疗可维持血糖正常,二氮嗪主要作用于胰腺β细胞的磺酰脲受体^[18,19],长期使用会导致水钠储留及毛发增多。生长抑素类似物奥曲肽对大多数患儿(包括新生儿)及对二氮嗪治疗无效的病例均有效,但由于其抑制生长,故使用受限^[20]。如临床确诊为PHHI后经药物治疗无效,应尽早手术探查,冰冻切片行病理诊断后作胰腺次全(90%~95%)切除^[21]。术后仍需监测血糖,血糖仍低于正常值时要考虑再次手术;而术后出现高血糖时则应考虑继发胰岛功能不足引致糖尿病而给予相应对症治疗^[22,23]。

[参 考 文 献]

- Aynsley-Green A, Polak JM, Bloom SR, Gough MH, Keeling J, Ashcroft SJ, et al. Nesidioblastosis of the pancreas: definition of the syndrome and the management of the severe neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia[J]. Arch Dis Child, 1981, 56(7): 496-508.
- 李文益,陈述枚. 儿科新理论和新技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2002,497.
- 曾畿生,王德芬. 现代儿科内分泌学—基础与临床[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,2001,338.
- 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2002,2051.
- 蔡梦茵,翁建平. 婴幼儿持续高胰岛素血症性低血糖症的分子病因[J]. 中华内分泌代谢杂志,2006,22(4):401-404.
- Sperling MA, Menon RK. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: recent insights into ATP sensitive potassium channels, sulfonylurea receptors, molecular mechanisms, and treatments[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 1999, 28(4):695-697.
- Wabitsch M, Lahr G, Van de Bunt M, Marchant C, Lindner M, von Puttkamer J, et al. Heterogeneity in disease severity in a family with a novel G68V GCK activating mutation causing persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy[J]. Diabet Med, 2007, 24(12):1393-1399.
- Shah JH, Maguire DJ, Brown D, Cotterill A. The role of ATP sensitive channels in insulin secretion and the implications in persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy (PHHI)[J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 599:133-138.
- 翁建平. 非胰岛β细胞瘤高胰岛素血症性低血糖的新观点[J]. 中华内分泌代谢杂志,2006,22(4):313-314.
- Ohkubo K, Nagashima M, Naito Y, Taguchi T, Suita S, Okamoto N, et al. Genotypes of the pancreatic beta-cell K-ATP channel and clinical phenotypes of Japanese patients with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy[J]. Clin Endocrinol, 2005, 62(4):458-465.
- Shama N, Crane A, Gonzalez G, Bryan J, Aguilar-Bryan L. Familial hyperinsulinemia and pancreatic beta-cell ATP-sensitive potassium channels[J]. Kidney Int, 2000, 57(3):803-808.
- Pinney SE, MacMullen C, Becker S, Lin YW, Hanna C, Thornton P, et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations[J]. J Clin Invest, 2008, 118(8):2877-2886.
- Han HS, Yang SW, Moon HR, Gi JG. A study on nesidioblastosis in hyperinsulinaemic hypoglycaemia[J]. Korean Med Sci, 1990, 5(3):155-163.
- 徐潮,宋怀东. 婴儿持续性高胰岛素性低血糖分子机制研究[J]. 国际遗传学杂志,2006,29(3):208-211.
- 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.
- Richard EB, Robert MK, Hal BJ, Bonita FS. Nelson Textbook of Pediatrics[M]. 18th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co, 2007, 659.
- Ismail D, Werther G. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: 15 years' experience at the Royal Children's Hospital (RCH), Melbourne[J]. Pediatr Endocrinol Metab, 2005, 18(11):1103-1109.
- Hansen JB. Towards selective Kir6.2/SUR1 potassium channel openers, medicinal chemistry and therapeutic perspectives[J]. Curr Med Chem, 2006, 13(4):361-376.
- Ferraz DP, Almeida MA, Mello BF. Octreotide therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2005, 49(3):460-467.
- Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Baker L, Stanley CA. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism[J]. J Pediatr, 1993, 123(4):637-643.
- Cherian MP, Abduljabbar MA. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI): Long-term outcome following 95% pancreatectomy[J]. Pediatr Endocrinol Metab, 2005, 18(12):1441-1448.
- Al-Nassar S, Sakati N, Al-Ashwal A, Bin-Abbas B. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy in 43 children: long-term clinical and surgical follow-up[J]. Asian Surg, 2006, 29(3):207-218.
- Al-Shanafey S, Habib Z, AlNassar S. Laparoscopic pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy[J]. Pediatr Surg, 2009, 44(1):134-138.

(本文编辑:王庆红)