

25 例先天性高胰岛素血症临床特征及随访分析

李杨世玉 陈琼 杨威 卫海燕

郑州大学附属儿童医院, 郑州儿童医院, 河南省儿童医院内分泌遗传代谢科 450000

通信作者: 卫海燕, Email: haiyanwei2009@163.com

【摘要】 目的 回顾分析先天性高胰岛素血症的临床特征及治疗结果, 提高对该病的诊治水平。方法 以 2014 年 2 月至 2018 年 7 月河南省儿童医院收治的 25 例先天性高胰岛素血症患儿为研究对象, 总结分析其临床特征、基因突变及随访结果。**结果** 25 例患儿男 17 例, 女 8 例。主诉“抽搐”、“反应差”、“发绀”者分别为 17 例、6 例、2 例。就诊时血糖 0.78 ~ 2.60 mmol/L, 胰岛素 3.93 ~ 115.90 μ U/ml, C 肽 0.02 ~ 8.24 ng/ml。基因检测: 5 例 ABCC8 基因突变, 1 例 GLUD1 基因突变, 7 例未检出突变。二氮嗪治疗有效 10 例、无效 15 例。长期应用奥曲肽 11 例有效, 4 例药物治疗无效者行胰腺切除术, 切除范围 95% ~ 97%, 3 例术后缓解, 1 例术后控制不佳, 加用西罗莫司后好转。随访时间 1 个月 ~ 4 年, 15 例长期药物治疗, 6 例停药, 手术治疗 4 例生长发育均正常, 其中 1 例于术后 6 个月发生高血糖, 应用小剂量胰岛素。**结论** 先天性高胰岛素血症起病急, 症状重, ABCC8 为常见突变基因。二氮嗪或奥曲肽仍为首选治疗方案, 胰腺大部切除对部分病例有效。

【关键词】 先天性高胰岛素血症; 二氮嗪; 奥曲肽; 低血糖

基金项目: 河南省科技攻关计划项目(142102310139)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2019.07.014

先天性高胰岛素血症(congenital hyperinsulinism, CHI)为一种罕见的常染色体遗传性疾病, 临床特征为婴儿期持续的高胰岛素血症以及顽固低血糖, 由于基因突变致胰岛素分泌异常^[1]。由于两种能量底物(葡萄糖及酮体)同时缺乏, CHI 所致的低血糖源性脑损伤较其余疾病更严重^[2-3]。苏畅和巩纯秀^[4]报道 13 例 CHI 患儿当中 10 例存在中至重度智力低下, 因此早期诊断及治疗, 防止低血糖, 改善预后至关重要。现回顾性分析我院诊治的 25 例 CHI 患儿, 以提高该病的诊治水平。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2014 年 2 月至 2018 年 7 月河南省儿童医院收治的临床诊断 CHI 并长期随访的 25 例患儿作为研究对象, 均符合 CHI 诊断标准^[5]: 当低血糖时存在: (1) 高胰岛素血症(血浆胰岛素 > 2 mU/L); (2) 低脂肪酸血症(血浆游离脂肪酸 < 1.5 mmol/L); (3) 低酮血症(血浆 β 羟丁酸 < 2.0 mmol/L); (4) 1 mg 静脉胰高血糖素试验反应: 血糖变化 > 1.67 mmol/L (30 mg/dl)。本研究经本院伦理委员会批准(2019-K-023)并由患儿父母签署知情同意书。

1.2 研究方法 收集 25 例患儿的一般临床资料, 包括性别、出生体重、特殊围生史, 以及发病年龄, 发病时间, 临床症状, 体格检查, 相关辅助检查, 如血糖、胰岛素、C 肽、血氨、生长激素、尿酮

体、尿尿串联质谱等生化检查, 头颅 MRI、胰腺影像学检查及治疗转归等临床资料收集, 进行回顾性分析。

1.3 基因突变检测 13 例患儿及父母留取乙二胺四乙酸钠抗凝静脉血 3 ml, 送上海韦翰斯生物医药科技有限公司运用二代测序分析 CHI 相关致病基因, 并采用 PCR-DNA 直接测序技术验证突变位点, 并对其父母进行相关突变位点的测序分析探索遗传方式。

1.4 随访 对 25 例患儿进行为期 1 个月 ~ 4 年的专科门诊随访, 包含低血糖次数、治疗情况、不良反应、糖化血红蛋白、空腹及餐后的血糖水平监测及自行缓解等。CHI 自行缓解的判断标准^[6]: 无需药物治疗, 或停药后无需手术或口服药物可维持血糖正常 3 个月及以上。

1.5 统计学分析 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析, Shapiro-Wilk 进行正态检验, 正态分布计量资料以均数 \pm 标准差 ($Mean \pm SD$) 表示, 计数资料以例(百分比)表示。

2 结果

2.1 一般情况 25 例患儿中男 17 例, 女 8 例; 出生体重 2.60 ~ 6.25 kg, 8 例为巨大儿, 余出生体重正常。母孕期“先兆流产”1 例, 余 24 例母亲怀孕期间均体健, 无糖耐量异常或糖尿病病史。剖宫产 10 例, 顺产 15 例, 出生时均无窒息史。家族史:

1 例胞姐生后 30 d 死于“新生儿低血糖症”,余无同类疾病史。

患儿就诊年龄 1 d ~ 1 岁 10 个月,起病年龄生后 2 h ~ 1 岁 10 个月,新生儿期间发病 10 例(40%),1 ~ 6 个月 8 例(32%),6 个月后为 7 例(28%)。17 例首发症状为抽搐,6 例表现为发绀,2 例反应弱,6 例合并感染,病程 1 ~ 20 d 不等。8 例转入我院前曾被误诊为癫痫进行治疗。查体:身高体重均位于 25th ~ 75th,均无特殊面容,心肺肝脾无异常。

2.2 辅助检查 空腹血糖(1.53 ± 0.48) mmol/L ($0.78 \sim 2.60$ mmol/L),胰岛素(24.18 ± 23.75) μ U/ml($3.93 \sim 115.90$ μ U/ml),血清 C 肽(3.12 ± 1.96) ng/ml($0.02 \sim 8.24$ ng/ml)。8 例(32%)合并高氨血症。肝功异常 3 例,心肌酶异常 2 例,甲功、ACTH、皮质醇、生长激素均无异常,尿酮体均阴性。7 例行胰腺影像学检查(B 超、CT 或 MRI 至少 1 种)未见异常。4 例行 18-F-L DOPA-PETscan 检查,胰腺病变均为弥散型。

2.3 治疗经过 25 例患儿确诊后静脉滴注浓度为 12.5% 的葡萄糖以维持血糖,同时给予二氮嗪试验性治疗,予 5 mg/(kg·d) 起始,并于 5 d 内据血糖程度酌情加量,同时加用氢氯噻嗪以预防其水钠潴留。二氮嗪有效与无效评判标准^[7-9]:正常饮食下,空腹血糖维持 3.0 ~ 3.8 mmol/L 以上,考虑为有效;新生儿、婴儿及年长儿禁食时间分别为 4 h、8 h、12 h。若给予二氮嗪至 15 mg/(kg·d) 5 d 空腹血糖仍不能维持,视为无效。二氮嗪有效 10 例,无效 15 例。二氮嗪无效者以 5 μ g/(kg·d) 为起始剂量应用奥曲肽皮下注射,奥曲肽有效 11 例,奥曲肽仍无效者 4 例,加用硝苯地平治疗,仍无效。药物治疗均无效的 4 例患儿至复旦大学附属儿科医院行胰腺切除术,切除范围为 95% ~ 97%,4 例术后病理回示“胰岛细胞弥散性改变”。1 例术后控制不佳,加用西罗莫司后血糖逐渐平稳;1 例术后半年发生高血糖,应用小剂量精蛋白锌重组人胰岛素(优泌林 70/30,早 2 U,晚 1 U),血糖控制良好;余 2 例血糖平稳。

2.4 基因检测结果 进行基因检测的 13 例患儿 5 例携带 ABCC8 基因突变,1 例携带谷氨酸脱氢酶 1 (glutamate dehydrogenase, GLUD1) 基因 c.820C>T(p. R274C) 杂合突变,7 例未发现基因突变。以上突变类型均已有报道。

2.5 随访结果 21 例药物治疗患儿中 6 例自行缓解,其中 4 例于 1 岁后停用药物治疗,2 例于 2 岁后停药,目前血糖稳定,余 7 例仍服用二氮嗪,8 例

间断应用奥曲肽。4 例手术治疗患儿中,3 例术后低血糖缓解,其中 1 例于术后半年发生高血糖,应用小剂量精蛋白锌重组人胰岛素治疗,血糖控制良好;1 例术后控制不佳,加用西罗莫司后好转。生长发育情况:生长发育落后 1 例,精神运动迟滞 6 例,余正常。行手术治疗 4 例患儿生长发育均正常。并发症:继发癫痫 2 例,1 例现口服左乙拉西坦,1 例口服卡马西平抗癫痫治疗;长期应用二氮嗪的患儿中 8 例出现多毛症。

3 讨论

CHI 治疗关键在于维持血糖在正常水平,确保大脑的能量供给,预防中枢神经系统损伤^[2,10]。因新生儿 CHI 低血糖发作时,大脑缺乏可替代的能量物质(酮体),因此更易出现脑损伤及神经系统后遗症^[10-11]。普通新生儿血糖应 > 2.6 mmol/L,而 CHI 新生儿血糖应维持 ≥ 3.5 mmol/L^[2]。早期诊断及治疗对减少神经系统后遗症至关重要。本组有 1 例出现体格发育落后,6 例精神运动迟滞,2 例继发癫痫。新生儿低血糖临床表现多不典型,首发表现多为抽搐、反应差及发绀等,易误诊为神经系统或呼吸系统疾病^[6]。本组以“抽搐”、“反应差”、“发绀”为主诉者分别为 17 例、6 例、2 例。8 例发病后于外院治疗初期未检测血糖,于我院就诊前曾被误诊为癫痫而接受治疗。提醒临床医师对于危重患儿监测血糖尤为重要。

CHI 血糖控制首选药物治疗,钾通道激动剂二氮嗪可与 ATP 敏感性钾通道磺脲受体 1 (sulfonylurea receptor1, SUR1) 亚单位结合,进而抑制胰岛素分泌^[10]。ABCC8 显性遗传及 GLUD1、HADH、HNF4A、UCP2 基因突变的患儿往往对二氮嗪有效,而三磷酸腺苷敏感性钾通道型高胰岛素血症(adenosine triphosphate sensitive potassium channel hyperinsulinism, KATP-HI) 中部分显性遗传、隐性遗传、ABCC8 新生突变因三磷酸腺苷敏感性钾通道(ATP-sensitive potassium channel, KATP) 功能缺陷对二氮嗪无效^[12-15]。本组 25 例患儿诊断明确后均给予二氮嗪,10 例(10/25 例,40%)可维持空腹血糖水平,5 例 ABCC8 突变患儿中有效 1 例,1 例 GLUD1 突变患儿有效。桑艳梅等^[16]曾报道二氮嗪不良反应主要包括水钠潴留、多毛症、过敏、畏食等。本组 25 例患儿试验性治疗过程中,早期不良反应主要为胃肠道反应 19 例(76%),表现为食欲下降、拒乳,往往需要给予胃黏膜保护剂。二氮嗪有液体及胶囊剂型,前者昂贵,后者较便宜,故家属多购买胶囊型制剂,由于不能完整吞服,导致患儿胃肠道反应较大,食

欲下降,反而进一步加重低血糖。长期不良反应主要为多毛症(8/10,80%)。另外,二氮嗪大剂量服用可造成水钠潴留,心功能不全,应同时给予氢氯噻嗪口服。

二氮嗪无效患儿可给予奥曲肽治疗^[17-18]。奥曲肽为生长抑素抑制因子类似物,是胰岛素释放的潜在抑制剂,奥曲肽通过与生长抑素受体 SSTR5 结合,减少 Ca^{2+} 内流和抑制乙酰胆碱活性,从而使胰岛素合成减少;也可作用于 K_{ATP} 通道,抑制胰岛素的分泌^[2]。对大多数患儿,特别对于新生儿和二氮嗪治疗无效者有效,然而由于奥曲肽只有针剂,无口服制剂,给患儿带来较大痛苦,且抑制生长,价格昂贵,故使用受限^[19-20]。本组 15 例二氮嗪无效患儿应用奥曲肽治疗,11 例有效(11/15 例,73.3%)。由于夜间喂养较白天减少,故夜间奥曲肽使用剂量高于白天。本组患儿奥曲肽于早期应用 1~2 d 时效果较好,但应用 2 d 后敏感性降低,常于下一次给药前 1 h 频发低血糖,需要加量以维持血糖水平,与既往文献报道一致^[19]。既往文献报道奥曲肽影响生长,本研究 11 例患儿随访中,仅 1 例出现生长发育落后,其对生长发育的影响作用需延长随访时间,进一步探讨^[20]。二氮嗪及奥曲肽治疗缓解率达 84%,仍为治疗 CHI 的一线用药。

硝苯吡啶治疗 CHI 理论上有效,通过抑制钙离子通道抑制胰岛素的分泌,但本研究 4 例患儿给予硝苯吡啶后均无效,与既往报道一致,该药物的有效性仍需探索^[21]。西罗莫司作为一种免疫抑制剂作用于雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),国外曾报道应用于 CHI 顽固性低血糖病例,我们也曾应用于 1 例术后低血糖患儿,显示有效,且无肝肾功能损伤,患儿生长发育正常^[22]。

对大部分局灶型病变采取胰腺部分切除术效果较好,对于 KATP-HI 弥散性病变的患儿需行胰腺次全切除术,部分患儿术后依然有低血糖发作,一部分术后则合并糖尿病,疗效不一^[23]。徐茜面等^[24]曾报道行手术治疗 CHI 患儿 12 例,7 例局灶性病变患儿行部分切除术后,4 例术后血糖正常,3 例较前好转,但仍有低血糖发生,5 例行次全切除术患儿中 3 例发展为糖尿病,1 例仍有低血糖。本组 4 例患儿行手术治疗,现生长发育均正常,证实手术治疗为 CHI 治疗的一种有效方法,但其中 1 例术后半年发生高血糖,应用小剂量胰岛素,血糖控制良好。1 例术后控制不佳,加用西罗莫司后血糖逐渐平稳。基因检测可为治疗方式的选择提

供有益帮助。迄今已发现 11 种基因与 CHI 发病有关^[2]。ATP 敏感的钾离子通道胰岛素血症(KATP 通道)为 CHI 的最常见类型,KATP 通道由 SUR1 和 Kir6.2 两种亚单位组成,分别由 ABCC8 基因及 KCNJ11 基因编码,此型较重,严重而持续性低血糖可于生后几天即出现,致死率及致残率较高^[25]。该型大部分患儿二氮嗪治疗无效,往往为大于胎龄儿^[26]。本组 ABCC8 突变 5 例患儿中巨大儿 4 例,1 例出生体重正常。5 例患儿均给予二氮嗪试验性治疗,4 例无效,无效者 1 例行手术治疗,2 例应用奥曲肽,1 例杂合突变于 2 岁时低血糖自行缓解。由此可见,ABCC8 基因突变 CHI 患儿临床特征较复杂。谷氨酸脱氢酶型高胰岛素血症是 CHI 的第 2 常见类型,此型常合并高氨血症及餐后低血糖(亮氨酸诱发),对二氮嗪敏感^[27-28]。谷氨酸脱氢酶型高胰岛素血症由 GLUD1 基因编码,本研究发现 1 例 GLUD1 基因突变,此类二氮嗪治疗往往有效,本例应用小剂量二氮嗪有效,血糖控制良好。不同遗传学类型临床特点、治疗策略也不尽相同,及时进行 CHI 患儿的致病基因突变分析,可为临床决策提供依据,对于改善患儿预后及药物选择有重要意义。

随访结果表明,随着年龄的增长对药物的依赖性可能有减少的趋势。既往徐子迪等^[9]曾报道自行缓解患儿 12 例,国外报道约 48% 的 CHI 患儿可自行缓解^[29]。本研究中 CHI 患儿自行缓解率为 24.0% (6/25),明显低于既往文献报道,且年龄分布也具有差异,可能与病例数较少,CHI 新诊断病例较多、随访时间较短有关。

综上,CHI 临床表现不典型,常以抽搐、反应差起病,发病早,易误诊。往往导致严重脑损伤,因此及早进行血糖监测及胰岛素监测,早期进行基因诊断,选择合适的治疗措施,避免低血糖的发生至关重要。二氮嗪依然为 CHI 治疗的首选药物,奥曲肽为二氮嗪无效时的二线药物,无效者及早进行基因检测及手术干预治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mohamed Z, Arya VB, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2012, 4 (4): 169-181. DOI: 10.4274/jcrpe.821.
- [2] Stanley CA. Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (3): 815-826. DOI: 10.1210/jc.2015-3651.
- [3] 程蓓蕾. 新生儿先天性高胰岛素血症 8 例临床分析 [J]. 浙江医学, 2014, (17): 1478-1480.
- [4] 苏畅, 巩纯秀. 新生儿先天性高胰岛素血症 15 例临床分析

- [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(12): 940-942.
- [5] De León DD, Stanley CA. Mechanisms of Disease; advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(1): 57-68. DOI: 10.1038/ncpendmet0368.
- [6] 徐子迪, 吴玉筠, 桑艳梅, 等. 自行缓解的先天性高胰岛素血症 12 例临床分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2015, (4): 222-225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2015.04.008.
- [7] Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism; current trends in diagnosis and therapy [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6: 63. DOI: 10.1186/1750-1172-6-63.
- [8] Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, et al. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(4): 557-564. DOI: 10.1530/EJE-12-0673.
- [9] Lord K, De León DD. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia; current insights into the pathogenesis and management [J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2013, 2013(1): 3. DOI: 10.1186/1687-9856-2013-3.
- [10] 张微, 桑艳梅. 葡萄糖激酶型先天性高胰岛素血症遗传发病机制及诊疗进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(6): 468-472. DOI: 10.19538/j.ek2018060616.
- [11] 何颜霞. 危重患儿糖代谢紊乱及处理 [J]. *中国小儿急救医学*, 2006, 13(2): 100-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2006.02.002.
- [12] Sanley CA, Lieu YK, Hsu BY, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(19): 1352-1357.
- [13] Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene [J]. *PLoS Med*, 2007, 4(4): e118. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040118.
- [14] Tyrrell VJ, Ambler GR, Yeow WH, et al. Ten years' experience of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy [J]. *J Paediatr Child Health*, 2001, 37(5): 483-488.
- [15] Hussain K. Insights in congenital hyperinsulinism [J]. *Endocr Dev*, 2007, 11: 106-121. DOI: 10.1159/000111066.
- [16] 桑艳梅, 刘敏, 闫洁, 等. 二氮嗪治疗先天性高胰岛素血症 7 例 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(8): 619-621. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2011.08.024.
- [17] 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.
- [18] 刘晓红, 王慕逖. 新生儿期遗传代谢病代谢危象的急诊处理 [J]. *中国小儿急救医学*, 2006, 13(4): 385-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2006.04.044.
- [19] 徐子迪, 张亚南, 梁学军, 等. 二氮嗪治疗无效的先天性高胰岛素血症 18 例的临床特征 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(11): 856-859. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2013.11.017.
- [20] Thornton PS, Alter CA, Katz LE, et al. Short-and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism [J]. *J Pediatr*, 1993, 123(4): 637-643.
- [21] Durmaz E, Flanagan SE, Parlak M. A combination of nifedipine and octreotide treatment in a hyperinsulinemic hypoglycemic infant [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2014, 6(2): 119-121. DOI: 10.4274/Jcrpe.1230.
- [22] 王小红, 王会贞, 陈永兴, 等. 西罗莫司治疗重症先天性高胰岛素血症一例并文献复习 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(1): 72-74. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.01.013.
- [23] Mohnike K, Blankenstein O, Minn H, et al. 18F-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism [J]. *Horm Res*, 2008, 70(2): 65-72. DOI: 10.1159/000137655.
- [24] 徐茜面, 梁学军, 刘敏, 等. 行胰腺切除术的 12 例先天性高胰岛素血症的临床随访和遗传学分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(4): 226-230. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.04.005.
- [25] Flanagan SE, Kapoor RR, Hussain K. Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2011, 20(1): 13-17. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2010.10.004.
- [26] Snider KE, Becker S, Boyajian L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2): E355-E363. DOI: 10.1210/jc.2012-2169.
- [27] Mac Mullen C, Fang J, Hsu BY, et al. Hyperinsulinism / hyperammonemia syndrome in children with regulatory mutations in the inhibitory guanosine triphosphate-binding domain of glutamate dehydrogenase [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(4): 1782-1787. DOI: 10.1210/jcem.86.4.7414.
- [28] Bahi-Buisson N, Roze E, Dionisi C, et al. Neurological aspects of hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2008, 50(12): 945-949. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.03114.x.
- [29] Flanagan SE, Kapoor RR, Mali G, et al. Diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations [J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(5): 987-992. DOI: 10.1530/EJE-09-0861.

(收稿日期: 2018-11-30)

(本文编辑: 林楠)