



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.019

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.019

## · 病例报告 ·

## 散发型线粒体糖尿病一例

胡雅琴 宋薇 程宗佑

[关键词] 线粒体糖尿病; 散发型; 母系遗传的糖尿病伴耳聋; 基因突变

[中图分类号] R589.1

[文献标识码] B

患者,男,43岁,因“腹胀纳差2天,间断抽搐4小时”于2017年11月3日入院。患者有糖尿病病史12年,长期使用胰岛素降糖(每日使用诺和灵30 R 1~2次,每日总剂量10~20U),血糖控制情况不详。患者2天前无明显诱因下出现腹胀、纳差,未调整胰岛素剂量。入院前一天晚上12点左右患者突发四肢抽搐,为强直性痉挛,持续2分钟左右,伴神志不清,无口吐白沫、双眼上翻及大小便失禁。自行停止约15分钟后再次抽搐,至当地医院查末梢血糖2.5 mmol/L,予葡萄糖及安定静推后好转,后由120转运至我院。患者2017年4月有类似抽搐情况发作史,至当地医院就诊考虑低血糖(末梢血糖2.2 mmol/L),予静脉推注葡萄糖治疗后好转。追问病史,患者近10年有明显听力下降,平时性格较淡漠,偶有头痛发作。否认药物、毒物、重金属接触史。否认传染病史、疫水疫区接触史、外伤输血史。患者父亲已故(原因不详),母亲及其余7名兄弟姊妹均体健,无糖尿病及类似疾病家族史。入院体格检查:T 36℃,P 80次/分,R 18次/分,Bp 130/74 mmHg。身高155 cm,体质量42 kg,BMI 17.5 kg/m<sup>2</sup>。慢性面容,心、肺检查无异常,腹部稍膨隆,肠鸣音减弱,2次/分,无压痛及反跳痛。双下肢轻度凹陷性水肿。神经系统体格检查:神志清楚,神情呆滞,反应迟钝,对答尚切题。失写、失算,时间、地点、人物定向欠佳,计算力、短时记忆力减退。双耳听力减退,伸舌居中,四肢肌力IV级,肌张力正常,共济检查不配合,深浅感觉检查及四肢腱反射(++),病理征(-)。实验室检查结果:入院时末梢血糖6.5 mmol/L;血常规:血红蛋白87 g/L(130~175 g/L,括号内为正常参考值范围,以下相同);尿常规:尿糖(+),酮体(-),蛋白(+);空腹血糖9.7 mmol/L(3.9~6.1 mmol/L);肾功能:肌酐188 μmol/L(57~111 μmol/L),血尿素氮14.98 mmol/L(3.60~9.50 mmol/L),血尿酸483 μmol/L(208~428 μmol/L);肌酐激酶362 IU/L(50~310 IU/L);B型脑钠肽前体1029 pg/ml(0~150 pg/ml)。肝功能、电解质、甲状腺功能未见明显异常。腹部超声检查示:双肾实质回声增强。心脏超声检查示:左心室壁增厚(室间隔厚13 mm,左室后壁厚12 mm),二尖瓣少量反流,左心室舒张功能下降。心电图示:窦性心律,轻度ST段压低。胸部CT检查结果未见明显异常。头颅MRI检查示:脑内多发腔梗(双侧侧脑室旁、半卵圆中心见少

量斑点状长T1长T2信号影),脑萎缩。脑电图示:左额可疑棘慢综合波。糖尿病相关检查:糖化血红蛋白5.9%(4.0%~6.0%),果糖胺2.11 mmol/L(1.10~2.14 mmol/L),糖尿病相关抗体检查均阴性。眼底照相未见视网膜色素变性,心电图检查提示周围神经源性损害。C肽释放试验:空腹C肽1.9 ng/ml(1.1~4.4 ng/ml),餐后2h C肽1.61 ng/ml。电测听检查提示双侧高频神经性耳聋。血乳酸检测:静息状态4.8 mmol/L(0.5~2.2 mmol/L),活动后乳酸为8.5 mmol/L。本例患者为中年男性,曾诊断为2型糖尿病,结合患者存在听力减退、肌酐激酶升高、高乳酸血症,基因检测结果提示存在m.3243 A>G基因突变,线粒体糖尿病诊断明确。

## 讨 论

线粒体糖尿病又称母系遗传的糖尿病伴耳聋(MIDD),是一类较少见的单基因糖尿病,由线粒体DNA发生缺失或突变、线粒体结构或功能异常导致,临床多伴神经性耳聋。本例患者以糖尿病、听力下降、反复抽搐发作为特征,基因检测发现线粒体基因(mtDNA)中的点突变(3243A>G)而确诊。追踪其家系,患者母亲及7名兄弟姊妹均未出现血糖升高、听力下降等临床表现,且在对患者母亲进行基因检测时未发现线粒体基因突变,因此考虑该患者为散发型。2018年基于中国人群的一项Meta分析共纳入276例MIDD患者,其中母系遗传占98%,另2%为散发型<sup>[1]</sup>。另一项针对上海及江浙地区的人群研究也发现少数患者为散发型,其具体原因目前尚不明确,可能与环境导致体细胞基因突变有关<sup>[2]</sup>。

目前国内外已报道的相关线粒体基因突变位点已达数十种,其中m.3243A>G突变引起的线粒体糖尿病约占线粒体糖尿病总数的85%<sup>[3]</sup>。由于传递给子代的细胞质主要来源于母体,因此本病属于母系遗传病。部分子代中由于mtDNA突变比例始终低于发病阈值,在其一生中可不表现出线粒体糖尿病的临床特征,这就是卵母细胞的遗传瓶颈理论<sup>[4]</sup>。此外,线粒体疾病多表现为多系统疾病,常见累及高需能的组织和器官,如肌肉组织、神经系统、心脏、内分泌腺体等。因此,线粒体疾病临床表现多样,极易在起病初期误诊漏诊。

有数据显示,青年糖尿病患者中约有1%为MIDD<sup>[5]</sup>。本例患者31岁起病,BMI 17.5 kg/m<sup>2</sup>,符合MIDD临床特点。mtDNA突变导致糖尿病的机制目前尚未完全阐明,一方面,突变导致氧化磷酸化障碍、ATP合成下降,进而导致胰岛素分泌减少<sup>[6]</sup>;另一方面,突变的线粒体内氧自由基和超氧化物歧化酶增多,

作者单位:330006 南昌,江西省人民医院 南昌大学附属人民医院 内分泌科

通讯作者:程宗佑,E-mail:timchengzongyou@163.com

导致胰岛细胞凋亡。但近年也有研究认为,胰岛  $\beta$  细胞的胰岛素分泌和线粒体功能相互独立<sup>[7]</sup>。治疗方面,大部分患者在诊断 2 年后即需使用胰岛素。需要注意的是,二甲双胍的作用机制之一是抑制线粒体呼吸链复合体<sup>[8]</sup>,在线粒体糖尿病患者中使用二甲双胍可能进一步恶化线粒体功能,甚至可能导致乳酸酸中毒<sup>[9]</sup>。因患者曾多次出现低血糖诱发的癫痫发作,治疗过程中,我们将血糖控制目标适当放宽,患者住院期间空腹血糖控制在 7~9 mmol/L,餐后 2 h 血糖控制在 10~13 mmol/L。患者在住院期间及出院后随访期间未再出现过低血糖。

感音神经性耳聋是 MIDD 的特征性临床表现之一,往往也是临床医生诊断的切入点。约有 70% 的 MIDD 患者合并听力减退,多表现为双侧高频感音性耳聋。该患者有听力进行性减退史 10 年,入院后完善电测听结果提示双侧高频神经性耳聋。针对 MIDD 患者听力损伤,目前主要的治疗手段为人工耳蜗植入<sup>[10]</sup>。

胃肠功能障碍是线粒体病的常见表现,但在临床上却容易忽视。既往研究报道线粒体病患者的胃肠道症状仅占约 15%<sup>[11]</sup>。其常见症状包括吞咽困难、腹痛、腹胀及便秘等,常表现为慢性起病、呈发作性加重,严重时可出现假性肠梗阻。目前针对线粒体疾病引起的胃肠功能障碍尚无特殊治疗方法,既往临床经验发现使用莫沙必利、红霉素、双歧杆菌、奥曲肽、新斯的明、辅酶 Q10 等药物可能有效。该患者有反复腹胀、纳差、便秘病史,2018 年住院期间有肠梗阻发作,腹部立位 X 线检查提示肠管扩张积气,予石蜡油口服、莫沙必利增加胃肠动力后症状自行缓解。

m. 3243A > G 最初在线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS)综合征中被发现。MELAS 综合征是由 Pavlakis 于 1984 年首先报道的<sup>[12]</sup>,可由线粒体 DNA 或核 DNA 突变导致。MELAS 发病年龄多在 10~40 岁之间,其核心症状为高乳酸血症和卒中样发作。一般患者早期生长发育正常,之后出现生长发育迟缓,主要症状包括偏头痛样表现、认知障碍、癫痫、语言障碍等<sup>[13]</sup>。辅助检查可表现为血或脑脊液乳酸水平增高、肌酶正常或轻度增高。脑电图检查可见全脑性脑电失律,也可有局灶性异常放电。头颅 MRI 检查在 MELAS 综合征中有特殊表现,基底节区可见钙化灶,脑内可见多发长 T1 和长 T2 信号,以皮质下白质受累为主<sup>[14]</sup>。本例患者以抽搐起病,查血乳酸水平升高,肌电图提示周围神经源性损害,脑电图提示左额可疑棘-慢综合波,头颅 MRI 提示脑内多发腔梗,脑萎缩,结合基因检查结果,符合 MELAS 综合征的诊断标准。治疗方面应重视综合管理,保持能量均衡,防止能量代谢危象的发生。尽量避免精神刺激、过度劳累、熬夜、感染导致的能量消耗增加<sup>[15]</sup>。药物治疗是否有效尚缺乏足够的循证医学证据。目前 MELAS 综合征的大部分药物治疗都是针对修饰线粒体呼吸链的,如辅酶 Q10、艾地苯醌等,可使血乳酸水平下降,并能改善患者的肌力和活动耐量。针对本例患者,我们建议其长期使用辅酶 Q10,并规律监测血糖,尽量避免低血糖诱发的癫痫发作。

MIDD 患者还易并发心脏及肾脏损害。有研究表明,线粒体功能障碍是心肌肥厚的重要机制。MIDD 患者可在无缺血性心脏病的情况下发生心肌梗死、心力衰竭,这可能与心肌细胞 ATP 合成减少相关。在肾脏方面,大量研究证实,线粒体在糖

尿病肾病(DN)中发挥重要作用。肾小球足细胞是 DN 进展的关键,而线粒体功能障碍在 DN 足细胞损伤中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。MIDD 患者较 2 型糖尿病患者更易于发生终末期肾病,部分患者在起病初就可能出现蛋白尿及肾小球滤过率的下降。该患者尿蛋白(+),估算的肾小球滤过率(eGFR)26.65 ml/min,超声检查提示左心室壁增厚,双肾实质回声增强,可见心脏及肾脏均有受累。治疗过程中应注意动态监测患者心功能及肾功能,尽量避免使用肾毒性药物。

综上所述,MIDD 临床表现多样、症状反复发作,患者常就诊于多个科室,误诊率高。鉴于上述疾病特点,临床上如遇到年轻起病、体型消瘦,尤其是伴有听力减退及多系统累及的糖尿病患者,我们应有所警惕,尽早行基因检测。一旦诊断明确为 MIDD,应加强健康宣教,不应严格控制饮食,避免剧烈运动。降糖药物方面应避免使用二甲双胍并尽早使用胰岛素治疗。当患者线粒体疾病累及多个系统时,应注重多学科联合诊治,以求最大程度地改善患者的远期预后。

## 参 考 文 献

- [1] 田利华,韩学尧,纪立农.线粒体基因 tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) A3243G 突变糖尿病临床特征的 Meta 分析[J].中国糖尿病杂志,2018,26(7):543-554.
- [2] 王遂军,吴松华,郑泰山,等.线粒体 tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) 基因 nt3243A → G 突变糖尿病临床特点分析[J].中华医学遗传学杂志,2009,26(2):191-195.
- [3] 殷峻,包玉倩.线粒体糖尿病的临床特征与应对[J].中华糖尿病杂志,2017,9(6):342-345.
- [4] 刘智任,刘芸,何凌云.线粒体 DNA A3243G 异质性水平与线粒体糖尿病的相关性分析[J].中华糖尿病杂志,2019,11(11):725-729.
- [5] Murphy R, Turnbull DM, Walker M, et al. Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A > G mitochondrial point mutation[J]. Diabet Med, 2008, 25(4):383-399.
- [6] Paine A, Jaiswal MK. Promise and Pitfalls of Mitochondrial Replacement for Prevention and Cure of Heritable Neurodegenerative Diseases Caused by Deleterious Mutations in Mitochondrial DNA[J]. Front Cell Neurosci, 2016, 10:219.
- [7] El-Hattab AW, Emrick LT, Hsu JW, et al. Glucose metabolism derangements in adults with the MELAS m. 3243A > G mutation[J]. Mitochondrion, 2014, 18:63-69.
- [8] Brunmair B, Staniek K, Gras F, et al. Thiazolidinediones, like metformin, inhibit respiratory complex I: a common mechanism contributing to their antidiabetic actions? [J]. Diabetes, 2004, 53(4):1052-1059.
- [9] 何永俊,黄新梅,吴跃跃,等.线粒体基因突变糖尿病一例[J].临床内科杂志,2017,34(1):63.
- [10] 刘怡陶,李永新.线粒体遗传糖尿病伴耳聋的研究进展[J].中国听力语言康复科学杂志,2019,17(6):445-448.
- [11] 李园园,刘改玲,都爱莲.线粒体病相关性假性肠梗阻的临床研究[J].世界临床药物,2017,38(10):669-673.
- [12] Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome[J]. Ann Neurol, 1984, 16(4):481-488.
- [13] Ohama E, Ohara S, Ikuta F, et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy[J]. Acta Neuropathol, 1987, 74(3):226-233.
- [14] 邢广羽,PU Chuan-qiang,吴卫平,等.线粒体脑肌病患者脑动脉影像学特点研究[J].脑与神经疾病杂志,2008,16(2):123-125.
- [15] 袁云.中国线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的诊治专家共识[J].中华神经科杂志,2020,53(3):171-178.
- [16] Wang W, Wang Y, Long J, et al. Mitochondrial fission triggered by hyperglycemia is mediated by ROCK1 activation in podocytes and endothelial cells[J]. Cell Metab, 2012, 15(2):186-200.

(收稿日期:2020-08-03)

(本文编辑:张一冰)