

- 治中心联盟,中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组,等. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019 年,上海)[J]. 中华健康管理学杂志,2019,13(4):285-291.
- [4] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),中华医学会健康管理学分会,中华医学会核医学分会. 幽门螺杆菌-尿素呼气试验临床应用专家共识(2020 年)[J]. 中华消化杂志,2020,40(12):797-802.
- [5] Zagari RM, Pozzato P, Martuzzi C, et al. 13C-urea breath test to assess *Helicobacter pylori* bacterial load[J]. *Helicobacter*, 2005, 10(6):615-619.
- [6] Rasheed F, Khalid A, Saadia A, et al. Correlation of 13C urea breath test values with *Helicobacter pylori* load among positive patients[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(129):125-128.
- [7] Matthews GM, Cummins AG, Lawrence A, et al. 13C-urea breath test: reproducibility and association with the severity of *Helicobacter pylori*-associated antral gastritis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(2):270-274.
- [8] 中华医学会消化内镜学分会. 慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见[J]. 中华消化内镜杂志, 2004, 21(2):77-78.
- [9] 房静远, 奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(11):721-727.
- [10] 赵一锦, 宋传芳, 温超, 等. 幽门螺杆菌与胃外疾病的相关研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(9):643-645.
- [11] 夏宁宁, 黄丽静, 吴以龙, 等. 福建省闽东地区幽门螺杆菌感染及耐

- 药性分析[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(11):738-741.
- [12] 赵子硕. 体检人群幽门螺杆菌感染同消化道疾病的关系[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(11):49-51.
- [13] 刘文忠. “幽门螺杆菌胃炎京都全球共识”解读[J]. 胃肠病学, 2015, 20(8):449-456.
- [14] 彭磊, 张伟锋, 李璇, 等. 幽门螺杆菌感染的内镜诊断及评价[J]. 中华消化内镜杂志, 2019, 36(9):704-708.
- [15] Toyoshima O, Nishizawa T, Sakitani K, et al. *Helicobacter pylori* eradication improved the Kyoto classification score on endoscopy[J]. *JGH Open*, 2020, 4(5):909-914.
- [16] Varbanova M, Malfertheiner P. Bacterial load and degree of gastric mucosal inflammation in *Helicobacter pylori* infection[J]. *Dig Dis*, 2011, 29(6):592-599.
- [17] Boltin D, Levi Z, Perets TT, et al. Correlation between Quantitative 13C-Urea Breath Test and *Helicobacter pylori* Treatment Success in a Population-Based Cohort[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018:5439539.
- [18] 李超, 汪志兵, 张振玉. ¹³C-尿素呼气试验 DOB 值与幽门螺杆菌根除率关系的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(6):670-672.

(收稿日期:2021-10-13)

(本文编辑:张一冰)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.04.009

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.04.009

• 病例报告 •

KCNJ11 合并 PAX4 基因突变致青少年起病的成人型糖尿病家系一例

钟胜利 束燕雯 顾天伟 毕艳

[关键词] 青少年起病的成人型糖尿病; KCNJ11 基因; PAX4 基因

[中图分类号] R587.1 [文献标识码] B

患者,女,31 岁,因“口干、多饮、多尿 17 年”于 2019 年 2 月 1 日至南京大学医学院附属鼓楼医院门诊就诊。患者 17 年前因口干、多饮、多尿在外院行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),诊断为“糖尿病”,初步予以饮食及运动控制,监测其空腹血糖为 8~10 mmol/L(3.9~6.1 mmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),加用二甲双胍 0.5 g 三餐前口服,患者后因呕吐、腹痛等消化道反应不能耐受,未规律服药,血糖控制不佳,6 年前起应用门冬胰岛素 30 早、晚餐前 10~12 U 皮下注射,血糖控制尚可,2019 年调整降糖方案为地特胰岛素 10 U 睡前皮下注射及二甲双胍 0.5 g 早、晚餐前口服(因胃肠道症状间断使用),血糖控制仍不佳,为进一步调整血糖水平至南京大学医学院附属鼓楼医院就诊。既往史:脂肪肝病史,无胰腺炎及胰腺手术史。患者系足月产,出生体重 4.5 kg,出生时无低血糖史,生长发育

与同龄人相当。家族史:患者外公、母亲、舅舅、爷爷、父亲均患有糖尿病。患者父亲为 58 岁男性,45 岁诊断为糖尿病,起病初期间断服用二甲双胍,后改为三餐前门冬胰岛素联合睡前甘精胰岛素方案;有糖尿病视网膜病变、糖尿病足、糖尿病周围神经病变、糖尿病肾病病史。患者母亲为 57 岁女性,30 岁诊断为糖尿病,间断服用二甲双胍,50 岁起运用二甲双胍联合磺脲类及地特胰岛素降糖;有糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病周围血管病变病史。患者外公及祖父 80 岁左右发现糖尿病,10 年后相继去世(具体原因不详),患者家系系谱图见图 1。体格检查:体温 36.1℃,呼吸 18 次/分,血压 99/65 mmHg,脉搏 91 次/分,身高 164 cm,体重 67.8 kg, BMI 27.5 kg/m²,腹型肥胖,无黑棘皮征等胰岛素抵抗体征,心、肺、腹体格检查未见明显异常,双下肢无水肿,足背动脉搏动可触及。辅助检查:糖化血红蛋白(HbA1c)12%(4.2~6.0%);胰岛自身抗体检查结果均为阴性;空腹血糖 13.0 mmol/L(3.9~6.1 mmol/L),标准餐后 2 h 血糖 15.4 mmol/L(<7.8 mmol/L);空腹 C 肽 532.8 pmol/L(370.0~1470.0 pmol/L),餐后 2 h C 肽 680.8 pmol/L(空腹 C 肽的 3~5 倍);尿常规:尿葡萄糖(+++),尿酮体(++);甘油三酯 0.78 mmol/L(0.56~1.70 mmol/L),低密度脂蛋白胆

基金项目:南京鼓楼医院临床研究专项资金项目(2021-LCYJ-DBZ-10)

作者单位:210008 南京,南京医科大学鼓楼临床医学院内分科(钟胜利、毕艳);江苏大学附属人民医院内分泌科(束燕雯);南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科(顾天伟)

通讯作者:毕艳, E-mail:biyan@nju.edu.cn

固醇 2.40 mmol/L (1.89 ~ 3.10 mmol/L)。完善糖尿病并发症筛查:尿微量白蛋白/肌酐 21.8 mg/g (0 ~ 30.0 mg/g);免散瞳眼底照相结果:糖尿病视网膜病变 1 期。颈动脉超声检查结果未见特殊异常。四肢踝动脉肱动脉收缩压比值 (ABI)、糖尿病足经皮氧分压监测检查结果未见异常。肌电图检查结果:左侧尺神经感觉神经传导速度 (SCV) 正常,感觉神经动作电位 (SNAP) 波幅降低,余被检上下肢感觉神经及运动神经传导速度及波幅在正常范围内。患者起病年龄 < 25 岁,有糖尿病家族史且呈常染色体显性遗传,起病后不依赖胰岛素治疗,符合青少年起病的成人型糖尿病 (MODY) 临床诊断标准。据 MODY 概率计算器测算^[1],患者的 MODY 阳性预测值为 75.5%,建议进一步行基因检测筛查单基因糖尿病,予完善基因检测。基因测序分析结果显示:1. KCNJ11 基因有第 1 外显子 c. 11G > A,导致第 4 号氨基酸由精氨酸变异为组氨酸 (p. R4H),为错义突变,在正常人群数据库中的频率为 0.000 01,为低频变异 (PM2);生物信息学蛋白功能预测软件 SIFT、PolyPhen2、MutationTaster、GERP++、Revel 均预测为有害 (PP3);HGMD 数据库无该位点的相关性报道;经家系验证分析,患者母亲该位点杂合变异;2. PAX4 基因第 5 外显子 c. 776C > A,导致第 259 号氨基酸由丝氨酸变异为酪氨酸 (p. S259Y),为错义突变。在正常人群数据库中的频率为 0.000 10,为低频变异 (PM2);生物信息学蛋白功能预测软件 PolyPhen2、GERP++ 预测为有害, SIFT、MutationTaster、Revel 均预测为良性;HGMD 数据库无该位点的相关性报道;经家系验证分析,患者父亲该位点杂合变异 (图 2)。结合患者病史特点、基因检测结果及家系验证情况,修正诊断为 KCNJ11-MODY 合并 PAX4-MODY。根据诊断调整治疗方案,因患者二甲双胍不耐受,同时考虑患者体型超重,且饮食控制一般,调整降糖方案为格列齐特缓释片 90 mg、达格列净 10 mg 联合利拉鲁肽 1.8 mg 均每日 1 次,使用 2 周后患者自测空腹血糖 4.0 ~ 5.0 mmol/L。2019 年 7 月复查 BMI 24.3 kg/m², HbA1c 7.0%,行标准馒头餐试验:空腹血糖 7.2 mmol/L,餐后 2 h 血糖 9.3 mmol/L,空腹 C 肽 607.5 pmol/L,餐后 2 h C 肽 1 553.0 pmol/L。2020 年 2 月起因疫情停用利拉鲁肽,2020 年 8 月至南京大学医学院附属鼓楼医院门诊复诊 BMI 25.2 kg/m²,空腹血糖 9.3 mmol/L,餐后 2 h 血糖 14.6 mmol/L,空腹 C 肽 475.0 pmol/L,餐后 2 h C 肽 1 134.0 pmol/L, HbA1c 8.9%,后予加用利拉鲁肽 1.2 mg 每日 1 次。患者不同时间的胰岛功能及血糖水平见表 1。患者重新使用胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 后体重较前下降,血糖和 HbA1c 控制水平亦较前好转。

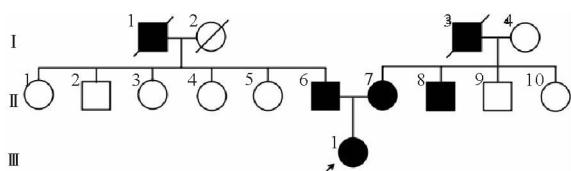


图 1 患者家系系谱图:先证者 III-1、先证者父亲 II-6 及先证者母亲 II-7 均与先证者存在相同突变,余家系成员未进行基因检测 (箭头表示先证者,圆圈表示女性,方框表示男性,空心表示血糖正常,实心表示临床诊断糖尿病,斜杠表示去世个体)

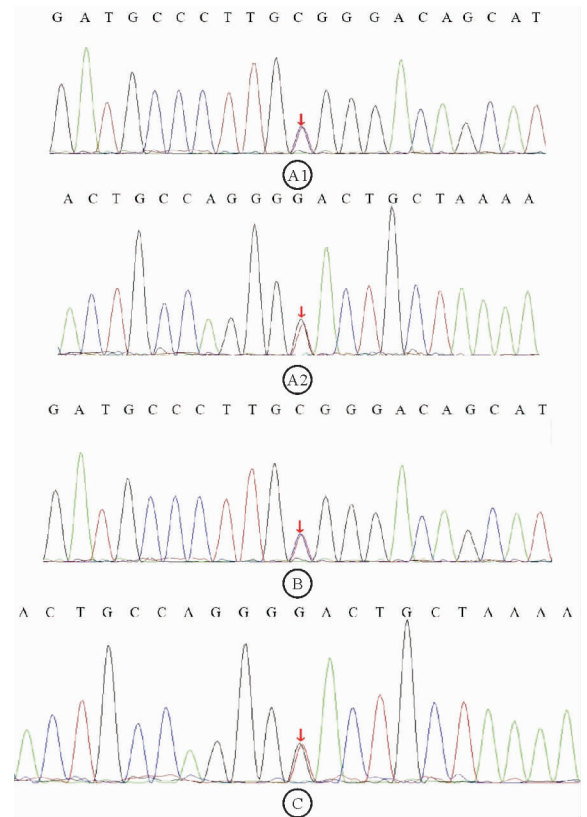


图 2 患者及其家属二代测序分析结果:A1:先证者 KCNJ11 基因第 1 外显子 c. 11G > A 杂合突变;A2:先证者 PAX4 基因第 9 外显子 c. 776C > A 杂合突变;B:患者母亲 KCNJ11 基因第 1 外显子 c. 11G > A 杂合突变;C:患者父亲 PAX4 基因第 9 外显子 c. 776C > A 杂合突变

表 1 患者不同时间的胰岛功能及血糖水平

| 时间 | BMI (kg/m ²) | HbA1c (%) | 空腹 C 肽 (pmol/L) | 餐后 2 h C 肽 (pmol/L) |
|------------|-----------------------------|--------------|--------------------|------------------------|
| 2019 年 2 月 | 27.5 | 12.0 | 532.8 | 680.8 |
| 2019 年 7 月 | 24.3 | 7.0 | 607.5 | 1 553.0 |
| 2020 年 8 月 | 25.2 | 8.9 | 475.0 | 1 134.0 |

注:患者 2019 年 2 月首次就诊,当时予地特胰岛素联合二甲双胍降糖;2019 年 2 月至 2019 年 7 月因修正诊断为 MODY,应用格列齐特、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂及 GLP-1RA 降糖;受疫情影响 2020 年 2 月停用 GLP-1RA,2020 年 8 月复查后恢复使用 GLP-1RA

讨论

MODY 是一组分子病因明确的特殊类型糖尿病,其致病基因编码的蛋白包括调控胰岛 β 细胞分化、发育的转录因子,参与糖、脂代谢的关键酶以及调控胰岛素分泌的 K^+ ATP 通道亚单位的组成蛋白,其临床诊断标准为:有连续三代及以上的糖尿病家族史并呈常染色体显性遗传,至少 1 人起病年龄 < 25 岁,起病 5 年内不依赖胰岛素且无酮症倾向。迄今已发现 14 种基因与 MODY 相关,其中 KCNJ11-MODY 及 PAX4-MODY 较为少见^[2]。本文首次报道了 KCNJ11 及 PAX4 双基因突变致 MODY 家系一例,其中先证者的 KCNJ11 基因突变及 PAX4 基因突变分别遗传自其父母,既往文献尚无相关报道。

PAX4-MODY 由 PAX4 基因突变导致,由 Plengvidhya 等^[3]于 2019 年首次发现。PAX4 基因位于染色体 7q32,跨度 5.6 kb,

包含 9 个外显子;作为胰岛激素关键抑制基因,PAX4 下调胰高血糖素和胰岛素的表达,也抑制了胰岛淀粉样蛋白和葡萄糖转运蛋白 2 的表达。PAX4 基因在靶基因启动子的调控中起双重作用,即通过胰高血糖素、胰岛素、生长抑素、胰岛淀粉样多肽(IAPP)和生长素释放肽启动子的反式抑制及 c-myc 和 Bcl-xL 启动子的反式激活,促进胰岛增殖及保护细胞免受应激诱导的细胞凋亡^[4]。PAX4 基因敲除可导致兔的持续高血糖甚至死亡,此外还观察到包括糖尿病肾病、肝病、肌病和心肌病的发生。Sujitjoo 等^[5]报道的 PAX4 IVS7-1G > A 突变的 MODY 家系存在严重糖尿病并发症,该家系中先证者妹妹 10 年内即出现视网膜病变和肾病,家系中大多数患者患有糖尿病并发症,包括视网膜病变和肾病,而部分亲属死于终末期肾病。其并发症的发生发展可能与长期高糖毒性及受影响组织中突变型 PAX4 的有害作用有关。本文报道的先证者及父亲均存在 PAX4 基因突变。先证者父亲起病 10 年即出现糖尿病视网膜病变,起病 13 年后出现糖尿病足并行左脚拇趾截断术,且合并糖尿病周围神经病变、糖尿病肾病等多种并发症。先证者目前已出现糖尿病视网膜病变。KCNJ11-MODY 由 KCNJ11 基因突变所致,由 Bonnefond 等^[6]于 2012 年首次报道,KCNJ11 基因位于染色体 11p15.5 ~ 12.2,与 ABCC8 基因共同编码 K⁺ ATP 通道中的磺脲类受体 1(SUR1)和内向整流钾通道 Kir6.2,KCNJ11 基因突变通过破坏 K⁺ 通道的活性导致葡萄糖刺激的胰岛素分泌缺陷。其功能激活突变和功能失活突变分别导致高胰岛素血症及糖尿病(新生儿糖尿病或 MODY)^[7,9]。本文报道的先证者及母亲均存在 KCNJ11 基因突变。

KCNJ11-MODY 患者对磺脲类药物敏感,其可直接作用于磺脲类受体,通过关闭 K⁺ ATP 通道,促进胰岛素分泌,但不同突变其敏感程度大不相同^[10-11],携带 C166Y、I296L、L164P、T293N 等突变位点的患者应用磺脲单药治疗效果欠佳^[12]。一项纳入 81 例 KCNJ11 突变患者、中位随访时间为 10 年的研究发现,在服用磺脲类药物的患者中,93% 能维持良好的血糖控制水平(随访时中位 HbA1c 为 6.4%)^[13]。多项研究表明,长期磺脲类药物治疗对 KCNJ11 相关糖尿病患者是一种可持续和安全的治疗,表现为内源性胰岛素生成的明显恢复,从而使大多数患者的血糖得到良好控制^[14]。由于 PAX4-MODY 较为少见,与其治疗及预后随访相关的报道也较少,有文献指出,PAX4-MODY 患者起病初期可通过饮食及口服降糖药物控制血糖,后期则依赖胰岛素治疗^[15]。该患者初诊时曾使用胰岛素控制血糖,但效果欠佳。在明确诊断后予磺脲类药物格列齐特降糖治疗,考虑患者超重、平时饮食控制一般,且二甲双胍不耐受,即使最低剂量仍出现恶心呕吐等胃肠道反应,磺脲单药降糖效果可能不佳,且长期使用可能会进一步增加体重,故予联合应用达格列净及利拉鲁肽控制血糖。胰升糖素样肽 1 受体激动剂(GLP-1RA)、二肽基肽酶 4 抑制剂(DPP-4i)及钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)等新型降糖药物在常见 MODY 亚型中的治疗效果已有相关文献报道^[16],但多集中于常见的 HNF1 α -MODY、GCK-MODY 和 HNF4 α -MODY 中,在 PAX4-MODY 及 KCNJ11-MODY 中的治疗经验有限。Jamaluddin 等^[17]指出,PAX4、KCNQ1、TCF7L2、KCNJ11、ABCC8、MTNR1B 等基因突变可能影响 DPP-4i 的疗效。通过随访我们观察到,本例患者在调

整治疗半年后血糖基本达标,且体重较前明显下降,提示降糖方案有效。同时患者因疫情原因停用 GLP-1RA 半年后不仅出现体重反弹,且血糖控制欠佳,重新使用 GLP-1RA 后体重较前下降,血糖和 HbA1c 控制水平亦较前好转,也间接提示新型降糖药物在该特殊类型糖尿病患者中具有较好疗效。

综上所述,我们首次报道了 1 例 PAX4-MODY 合并 KCNJ11-MODY,提示 MODY 患者可同时存在多个基因突变,两个 MODY 家系在世系婚配过程中可能出现融合。同时,我们通过对先证者的临床特征及治疗转归进行分析,为少见 MODY 亚型的临床诊治提供参考,对新型降糖药物在 MODY 患者的应用具有一定启示。

参 考 文 献

- [1] Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes [J]. *Diabetologia*, 2012, 55 (5): 1265-1272.
- [2] 束燕雯, 顾天伟, 陆婧, 等. 青少年起病的成人型糖尿病合并背侧胰腺发育不全一例 [J]. *临床内科杂志*, 2021, 38 (6): 417-419.
- [3] Panneerselvam A, Kannan A, Mariajoseph-Antony LF, et al. PAX proteins and their role in pancreas. [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 155: 107792.
- [4] Brun T, Franklin I, St-Onge L, et al. The diabetes-linked transcription factor PAX4 promotes β -cell proliferation and survival in rat and human islets [J]. *J Cell Biol*, 2004, 167 (6): 1123-1135.
- [5] Sujitjoo J, Kooptiwut S, Chongjaroen N, et al. Aberrant mRNA splicing of paired box 4 (PAX4) IVS7-1G > A mutation causing maturity-onset diabetes of the young, type 9 [J]. *Acta Diabetol*, 2016, 53 (2): 205-216.
- [6] Bonnefond A, Philippe J, Durand E, et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (6): e37423.
- [7] Lim SH, Kim JH, Han KH, et al. HNF1B Genotype and Phenotype Analyses in Pediatric Patients with Mutations [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (7): 2320.
- [8] De Franco E, Saint-Martin C, Brusgaard K, et al. Update of variants identified in the pancreatic β -cell K channel genes KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes. [J]. *Hum Mutat*, 2020, 41 (5): 884-905.
- [9] Sanyoura M, Philipson LH, Naylor R. Monogenic Diabetes in Children and Adolescents: Recognition and Treatment Options. [J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18 (8): 58.
- [10] Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11 (8): 1667-1685.
- [11] Pearson ER. Diabetes: Is There a Future for Pharmacogenomics Guided Treatment? [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106 (2): 329-337.
- [12] Babiker T, Vedovato N, Patel K, et al. Successful transfer to sulfonylureas in KCNJ11 neonatal diabetes is determined by the mutation and duration of diabetes. [J]. *Diabetologia*, 2016, 59 (6): 1162-1166.
- [13] Bowman P, Sulen A, Barbetti F, et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6 (8): 637-646.
- [14] Letourneau LR, Greeley S. Precision Medicine: Long-Term Treatment with Sulfonylureas in Patients with Neonatal Diabetes Due to KCNJ11 Mutations [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19 (8): 52.
- [15] Lorenzo PI, Juarez-Vicente F, Cobo-Vuilleumier N, et al. The Diabetes-Linked Transcription Factor PAX4: From Gene to Functional Consequences [J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8 (3): 101.
- [16] 段倩雯, 彭慧芳, 马瑜瑾, 等. 新型降糖药物在三种常见青少年的成年起病型糖尿病亚型上的应用 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37 (3): 262-266.
- [17] Jamaluddin JL, Huri HZ, Vethakkan SR, et al. Pancreatic gene variants potentially associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor treatment response in Type 2 diabetes. [J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15 (2): 235-249.

(收稿日期: 2021-10-29)

(本文编辑: 高婷)