



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.023

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.023

· 病例报告 ·

青少年起病的成人型糖尿病 12 型一例

裴丽 张菁 马凡舒 郭治远 王浩楠 帅金凤

[关键词] *ABCC8* 基因; 青少年起病的成人型糖尿病

[中图分类号] R725.8

[文献标识码] B

患儿,男,12岁,因“间断发热9天,发现血糖升高7天”于2023年3月10日收入我院。患者9天前无明显诱因出现间断发热,至当地医院就诊后予静脉滴注“头孢唑肟钠”治疗,症状好转,治疗期间发现血糖偏高,监测血糖示空腹血糖(FPG)最高13.1 mmol/L,餐后2h血糖最高15.2 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)9%。无典型“三多一少”症状,予胰岛素治疗1天,血糖仍不稳定,为进一步诊治遂至我院就诊。患儿系G1P1,足月顺产,出生体重3.95 kg,否认窒息史,生后大运动发育正常,目前语言表达欠流利。生后曾因“新生儿低血糖症”于河北医科大学第一医院新生儿科住院治疗10天(具体不详),出院后未给予特殊处理,且未规律监测血糖。父母非近亲结婚,无糖尿病及遗传病家族史。体格检查:T 36.2℃,P 70次/分,R 18次/分,Bp 98/68 mmHg,身高167 cm,体重49.7 Kg,BMI 17.7 kg/m²,体型匀称,无黑棘皮症,心脏、肺脏、腹部体格检查均无异常。辅助检查:FPG 11.72 mmol/L,HbA1c 8.6%。血生化检查:高密度脂蛋白胆固醇1.44 mmol/L,肝肾功能、心肌酶、电解质和甲状腺功能、空腹C肽、空腹胰岛素均正常。1型糖尿病(T1DM)特异性自身抗体[包括谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、胰岛素自身抗体(IAA)和抗胰岛细胞抗体(ICA)]均为阴性。初步诊断:1.糖尿病;2.急性上呼吸道感染。入院后给予基础(甘精)胰岛素和门冬胰岛素联合治疗以控制血糖。1周后患儿血糖明显改善,分析病史、发病年龄、糖尿病相关自身抗体阴性、胰岛β细胞功能良好,高度怀疑青少年起病的成人型糖尿病(MODY)。为进一步明确糖尿病分型,经患者及家属知情同意,于2023年3月16日采集患者血样至外院进行高通量测序,同时采集患者父母血样进行Sanger验证。2周后,患儿的血糖控制良好,FPG波动在4.1~5.7 mmol/L之间,餐后血糖值波动在6.0~10.0 mmol/L之间,遂于2023年3月25日出院。2023年4月6日基因检测报告结果显示患者*ABCC8*基因第37外显子上存在一个杂合错义突变:家系验证该突变来自其母亲(图1)。最终诊断:MODY12。根据基因检测结果,将患者的降糖方案调整为二甲双胍(1000 mg/d)联合饮食和运动治疗。经过1年随访,患儿的血糖控制良好,波动在3.9~12 mmol/L之间。2024年4月19日最后一次随访提示HbA1c 5.6%,空腹C肽0.67 nmol/L。

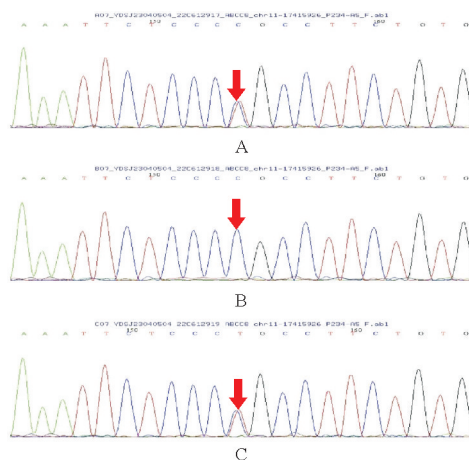


图1 先证者及其父母基因检测报告(A:先证者; B:先证者父亲; C:先证者母亲,变异位点如箭头所示)

讨 论

MODY 是一组异质性的单基因糖尿病,其特征是发病年龄早、显性遗传和胰腺β细胞分泌功能障碍。临床实践过程中由于非典型临床特征使其难以诊断,很容易被误诊为1型或2型糖尿病^[1]。目前已知有14种基因变异可以引起MODY,除此之外,最近有文献报道*RFX6*基因是一种新的可能引起MODY的基因^[2]。在所有亚型中,MODY12亚型的发生率很低,占有MODY类型不足1%^[3]。本文报道我国首例由*ABCC8*基因c.4432G>A变异导致的MODY12型糖尿病,探讨其临床特点及治疗方案,旨在提高临床医生对该病的认识。

MODY12是一种由ATP结合盒亚家族C成员8(*ABCC8*)基因突变引起的罕见的青少年起病的成年型糖尿病。*ABCC8*基因位于11号染色体的短臂上,具有超过100kb的基因组DNA,由39个外显子组成,编码1582个氨基酸。其编码磺酰脲受体1(SUR1)蛋白,该蛋白通过ATP敏感钾通道调节胰岛素释放^[4]。因此,*ABCC8*基因突变直接影响K_{ATP}通道的开放,导致胰岛素分泌异常和糖代谢紊乱。值得注意的是,*ABCC8*基因突变表现出极大的临床异质性,其激活突变会导致糖尿病,而*ABCC8*基因的失活突变会导致婴儿期高胰岛素低血糖症^[1]。此外某些失活突变可导致早期高胰岛素血症,随后出现进行性胰岛素缺乏,从而导致糖尿病^[5-6]。

本研究中,先证者携带*ABCC8*基因c.4432G>A变异。文献报道,该变异可导致婴儿先天性高胰岛素血症,引起的低血

作者单位:050031 石家庄,河北省儿童医院内分泌遗传代谢科(裴丽、张菁、马凡舒),呼吸二科(郭治远、王浩楠、帅金凤)

通讯作者:帅金凤,E-mail:shuaijinfeng@126.com



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.024

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.024

· 继续教育园地 ·

脓毒症心肌病线粒体功能障碍生物标志物的研究进展

吴蕾 程梓荷 李思雨 王蒙蒙 王巧云 孙亚楠 王胜昱

[摘要] 脓毒症心肌病(SICM)是脓毒症引发的严重并发症,死亡率较高。常规心肌损伤生物标志物因特异性不足,难以实现早期诊断。线粒体功能障碍是 SICM 发病的核心机制,深入研究能够反映心肌细胞线粒体功能障碍的生物标志物,对 SICM 早期诊断具有重要意义。本文主要对 SICM 线粒体功能障碍新型生物标志物的研究进展进行综述。

[关键词] 脓毒症心肌病; 脓毒症; 线粒体; 生物标志物

[中图分类号] R541.6 **[文献标识码]** A

脓毒症心肌病(SICM)系脓毒症引发的心肌抑制与功能受损,是脓毒症的严重并发症及重要致死因素。其典型临床特征为左心室扩张,充盈压正常或降低,射血分数下降,且具有可逆性^[1]。SICM 患者死亡率达 30%~70%,是非心源性脓毒症患者的 2~3 倍^[2]。SICM 的病理生理涉及心肌循环受损、直接心

肌抑制与线粒体功能障碍,其中线粒体功能障碍是心肌细胞能量代谢紊乱和功能障碍的核心机制,具体表现为氧化磷酸化异常、活性氧自由基(ROS)产生、能量代谢重编程及线粒体自噬^[3]。目前,常规心肌损伤生物标志物在识别脓毒症相关心肌损伤时特异性不足,给 SICM 早期识别带来挑战。因此,探寻能特异性反映心肌细胞线粒体功能障碍的生物标志物对提升 SICM 早期诊断意义重大。本文主要综述了 SICM 线粒体功能障碍新型生物标志物的研究进展。

基金项目:西安医学院科技创新团队项目(2021TD13)

作者单位:710077 西安,西安医学院第一附属医院医务部(吴蕾);西安医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科(程梓荷、李思雨、王蒙蒙、王巧云、孙亚楠、王胜昱)

通讯作者:王胜昱,E-mail:wangshengyu@yeah.net

一、生长分化因子 15(GDF15)

GDF15 属于转化生长因子- β 超家族,是线粒体功能受损时

糖症状通常较轻^[5],但不会进一步发展为糖尿病^[7]。然而,本例患者表现出从低血糖向高血糖转变的病理进程,提示该突变可能通过动态损伤胰岛 β 细胞功能导致糖尿病发生。此外,基因检测发现患儿的母亲也携带相同的突变,但其血糖水平正常。这可能是由于遗传和环境等因素的影响,造成该突变的不完全显性遗传。*ABCC8* 基因突变引起的糖尿病可在不同年龄段出现。因此,对本例患者母亲进行长期血糖监测很有必要。

治疗方面,由于磺脲类药物可以关闭 K_{ATP} 通道并促进胰岛素释放,因此可用于 MDOY 患者的治疗。然而由于目前磺脲类药物治疗 MODY12 患者的经验有限,且磺脲类药物的疗效可能因 *ABCC8* 突变的类型而异^[1]。最新研究表明,二甲双胍联合运动和饮食干预可以实现良好的血糖控制^[8]。在本病例中,先证者采用二甲双胍结合生活方式干预的治疗方案,取得了理想的血糖控制效果。

总之,本研究证实了 *ABCC8* 基因 c.4432G>A 突变在我国人群中的致病性,揭示该突变可能存在独特的由从低血糖向高血糖的演变过程,并且对新生儿低血糖患者需加强 *ABCC8* 基因检测及长期血糖监测,密切观察血糖水平的动态变化。此外,临床上对于具有发病年龄早,胰岛功能相对良好,糖尿病自身抗体阴性,血糖容易控制等特点的糖尿病患儿,即使没有糖尿病家族史,也必须警惕 MODY 的可能,建议进行进一步完善基因检测明确分型,以指导精确诊疗。

参 考 文 献

- [1] Marassi M, Morieri ML, Sanga V, et al. The Elusive Nature of *ABCC8*-related Maturity-Onset Diabetes of the Young (*ABCC8*-MODY). A Review of the Literature and Case Discussion[J]. *Curr Diab Rep*, 2024, 24(9):197-206.
- [2] Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, et al. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(3):e142244.
- [3] Reilly F, Sanchez-Lechuga B, Clinton S, et al. Phenotype, genotype and glycaemic variability in people with activating mutations in the *ABCC8* gene: response to appropriate therapy[J]. *Diabet Med*, 2020, 37(5):876-884.
- [4] Haghvirdizadeh P, Haerian MS, Haghvirdizadeh P, et al. *ABCC8* genetic variants and risk of diabetes mellitus[J]. *Gene*, 2014, 545(2):198-204.
- [5] Baleanu F, Taujan G, Rosu M, et al. Congenital hyperinsulinism—A case of mild hypoglycemia in an adult, detected by family testing[J]. *Clin Case Rep*, 2022, 10(12):e6636.
- [6] Karatojima M, Furuta H, Matsutani N, et al. A family in which people with a heterozygous *ABCC8* gene mutation (p. Lys1385Gln) have progressed from hyperinsulinemic hypoglycemia to hyperglycemia[J]. *J Diabetes*, 2020, 12(1):21-24.
- [7] Zhang Y, Pi Y, Yan X, et al. [Clinical features and genetic analysis of seven patients with congenital hyperinsulinism] [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2018, 35(4):502-506.
- [8] 曹冰燕, 苗苗, 王冬梅, 等. 青少年起病的成人型糖尿病 12 型 5 例临床特点及随访[J]. *中华儿科杂志*, 2024, 62(6):530-534.

(收稿日期:2024-11-21)

(本文编辑:高婷)