

· 病例报告 ·

肝细胞核因子 1 β 基因新发变异致 MODY5 型糖尿病 1 例邓煜璇¹ 代维² 江妍霞¹¹南昌大学第一附属医院内分泌科, 南昌 330006; ²南昌大学第一附属医院消化内科, 南昌 330006

通信作者: 江妍霞, Email: 760580768@qq.com

A case report of MODY5 caused by new mutation in hepatocyte nuclear factor-1 gene Deng Yuxuan¹, Dai Wei², Jiang Yanxia¹. ¹Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; ²Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Jiang Yanxia, Email: 760580768@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220226-02066

青少年发病的成人型糖尿病 (MODY) 5 型 (MODY5) 是一种累及多系统的糖尿病类型, 为常染色体显性遗传。在人群中患病率低, 发病年龄较早, 一般发生在 25 岁之前, 其特征是 17 号染色体基因突变导致胰岛 β 细胞出现功能异常及随后的胰腺外分泌缺陷^[1]。由于对 MODY 的认识不够全面, 易将 MODY 误诊为其他类型的糖尿病^[2-4]。肝细胞核因子 (HNF) 1 β 变异是 MODY5 的主要病因, 属于同源结构域的转录因子家族, 在胰脏、肝脏和肾脏中表达。不同基因型 MODY 的表现型相同, 所引起的临床并发症不同, 其中 MODY5 可引起各种类型的并发症, 包括肾囊肿、泌尿系统畸形、生殖系统异常和痛风等^[7]。2020 年 12 月南昌大学第一附属医院内分泌科收治 1 例糖尿病患者, 基因测序结果提示患者 17 号染色体存在 *HNF1 β* 基因突变, 最终确诊为 MODY5 型, 本研究对此患者进行了临床特征及 *HNF1 β* 基因分析以提高临床医生对此病的认识。

1 病例简介

患者, 男性, 20 岁, 因“口渴、多饮、多尿 1 个月, 呕吐 2 d”入院。入院 1 个月前无明显诱因出现口渴、多饮、多尿, 未予重视, 2 d 前因恶心、呕吐至当地医院就诊, 查末梢血糖过高 (HI), 予以补液、降糖治疗后转至南昌大学第一附属医院, 患者无明显脱水貌。既往史、个人史无异常。患者未婚, 父母体健。入院查体: 身高 172 cm, 体重 50 kg, 体重指数 16.9 kg/m², 腰围为 68 cm, 发育正常, 体型偏瘦, 神志清楚, 肝脾肋下未触及, 心、肺、腹无异常。双肾

区叩击痛阴性, 脊柱无畸形, 四肢活动正常, 双下肢无浮肿。神经系统病理征阴性。

入院后完善相关检查: 急查末梢血糖 HI, 随机静脉血糖 26.5 mmol/L; 血气分析结果: 酸碱度 7.385, 氧分压 95.2 mmHg, 钙离子浓度 1.14 mmol/L, 乳酸浓度 1.50 mmol/L, 钠 140.0 mmol/L, 钾 4.00 mmol/L, 氯离子 106.0 mmol/L, 细胞外液剩余碱 0.00 mmol/L。血生化: 肝功能正常, 肌酐 417.6 μ mol/L, 尿素 32.4 mmol/L, 尿酸 1304 μ mol/L, 葡萄糖 18.78 mmol/L, 甘油三酯 8.43 mmol/L, 淀粉酶 33 U/L; 血常规: 白细胞 17.9 $\times 10^9$ /L, 中性粒细胞百分比 83.6%; 尿液分析: 葡萄糖 (2+), 酮体 (-); 尿微量白蛋白/肌酐比 (UACR) 208.44 mg/g。甲状腺功能及相关抗体阴性; 病情缓解后糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) 14.4%; C 肽释放实验: 空腹 C 肽 0.02 μ g/L, 餐后 1 h-C 肽 0.10 μ g/L, 餐后 2 h-C 肽 0.04 μ g/L (图 1); 糖尿病

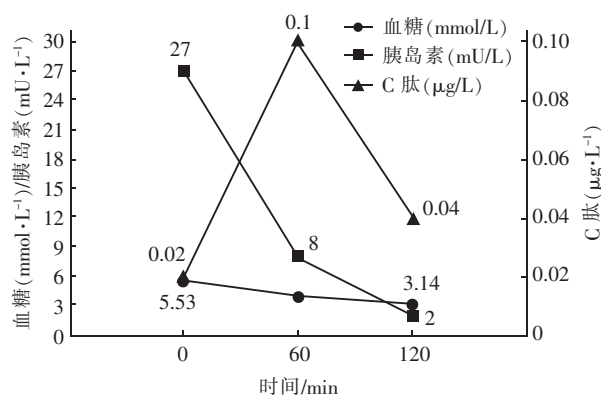


图 1 患者胰岛功能

自身抗体检测(胰岛细胞抗体、胰岛素自身抗体、谷氨酸脱羧酶抗体)阴性。肾动态显像+GFR(肾小球滤过率)测定:左肾 GFR 15.38 ml/min,右肾 GFR 19.08 ml/min,总肾 GFR 34.46 ml/min。眼底检查:双眼视盘和视网膜未见明显异常。神经电生理传导:神经传导速度:双侧胫神经运动神经传导速度正常,波幅正常。右侧正中神经、尺神经感觉神经传导速度正常,波幅正常。右侧腓总神经感觉传导速度减慢,波幅略下降。F 波:刺激双侧胫神经:F 波出现率正常,潜伏期正常。交感神经皮肤反应:刺激双侧正中神经所获取皮肤交感反应;波幅及潜伏期正常。刺激双侧胫神经以足心为记录,波幅正常,潜伏期正常。上腹部 CT 平扫:胰腺体尾部未见显示,先天发育异常(图 2A),双肾囊肿(图 2B);泌尿系及腹部彩超:射精管囊肿,双肾囊肿(图 2C)。

入院后予胰岛素降糖(门冬胰岛素皮下注射早餐前 12 U,中餐前 14 U,晚餐前 14 U;德谷胰岛素睡前 16 U),期间予以金水宝及包醛氧淀粉护肾治疗,13 d 后未诉特殊不适、血糖平稳出院,出院时谷丙转氨酶(ALT) 90 U/L,谷草转氨酶(AST) 73 U/L,肌酐 175.0 $\mu\text{mol/L}$,尿酸 446 $\mu\text{mol/L}$ 。考虑患者发病年龄小(<25 岁),体型消瘦,伴有肾功能减退及生殖器发育畸形,疑似特殊类型糖尿病。经患者及其父母同意,采集患者及父母外周血标本进行基因检测。其基因检测结果提示,患者 17 号染

色体上 *HNF1B* 基因有 36091624-36091625 位置杂合突变(*HNF1B*: NM_000458: exon4: c.163G > A: p.H336Tfs * 40)(图 3)。核酸改变 c.1006delC(编码区第 1006 号核苷酸胞嘧啶缺失),氨基酸改变 p.H336Tfs * 40(第 336 号氨基酸由精氨酸变异为丝氨酸),为移码突变(图 4A),其父该位点无变异(图 4B),其母该位点无变异(图 4C)。患者最终诊断为 MODY5 型糖尿病。随访半年:患者血糖控制不佳,空腹血糖为 3.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖为 9.6 mmol/L, HbA1c 为 10.80%,空腹 C 肽 0.82 $\mu\text{g/L}$,餐后 1 h-C 肽 1.00 $\mu\text{g/L}$,餐后 2 h-C 肽 0.93 $\mu\text{g/L}$;空腹胰岛素 8.95 mU/L,餐后 1 h 胰岛素 61.30 mU/L,餐后 2 h 胰岛素 41.70 mU/L;谷氨酸脱羧酶抗体、抗胰岛素抗体、抗胰岛细胞抗体和酪氨酸磷酸酶抗体均阴性,患者胰岛素方案改为门冬胰岛素三餐前 4 U,德谷胰岛素睡前 8 U。该方案治疗 3 个月后复查 HbA1c 降至 7.5%,血糖控制达标,治疗期间未出现低血糖情况。

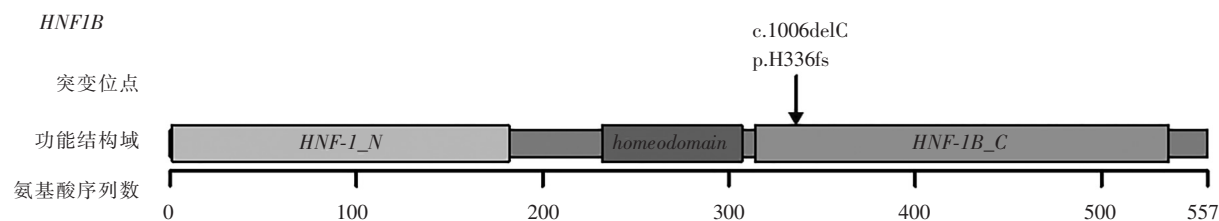
2 讨论

HNF1B-MODY 的临床特征是胰岛 β 细胞功能缺陷,可导致严重的多系统疾病,在欧洲占糖尿病的 1%~2%,国内尚未有确切数据^[8]。由于该病发病年龄较早,且起病隐匿,临床发病率低,常忽略 *HNF1B* 基因筛查^[5]。目前临床识别:家族常染色体显性遗传,起病早,无法分泌足够的胰岛素维持血



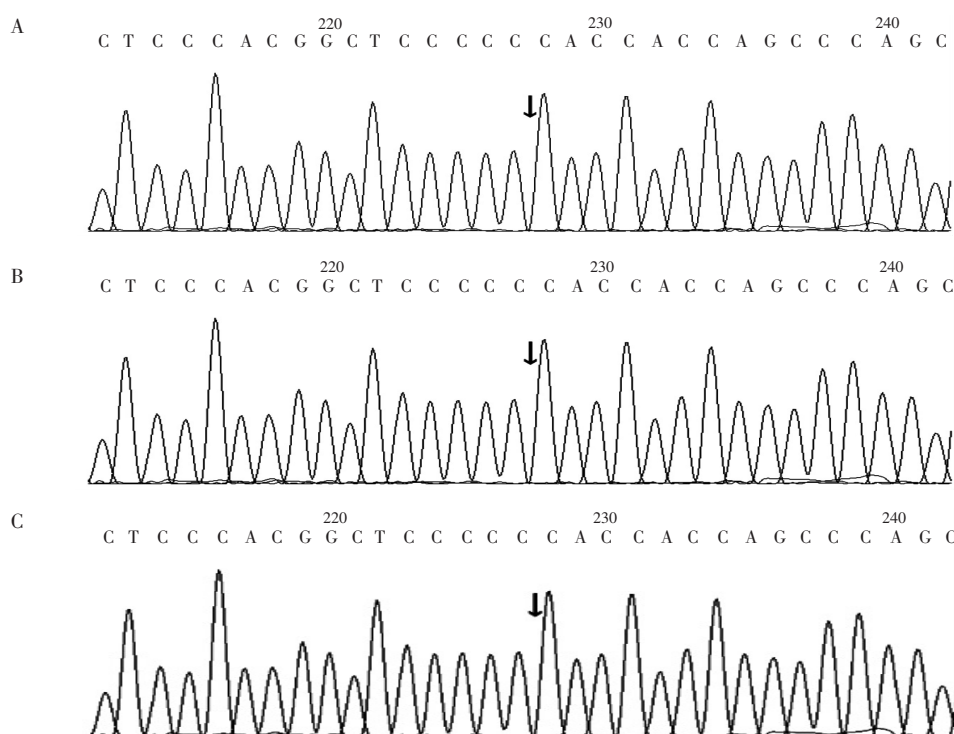
注:A:可见胰腺体尾部未见显示;B:箭头所指为双肾囊肿部位;C:箭头所指为射精管囊肿部位

图 2 患者入院时腹部增强 CT 和泌尿系彩超



注:homeodomain 为同源结构域;HNF: 肝细胞核因子;c.1006delC 为编码区第 1006 号核苷酸胞嘧啶缺失;p.H336Tfs 为第 336 号氨基酸由精氨酸变异为丝氨酸

图 3 *HNF1B* 蛋白结构功能域示意图及患者 *HNF1B* 突变



注:A:患者,可见移码突变,核酸改变 c.1006delC;B:患者父亲;C:患者母亲

图4 患者家系 *HNF1β* 基因突变序列

糖稳态,缺乏胰岛细胞自身免疫、胰岛素抵抗等临床特征。*MODY5* 型是由 *HNF1β* 基因杂合突变所致,是一种罕见的亚型(占 *MODY* 诊断的 2%~6%),典型的特征是除胰腺外的额外临床特征^[7]。1997 年在 57 个被研究的日本 *MODY* 家系中,Horikawa 等^[9]报道了第一个 *HNF1β* 突变,并确定为 *MODY5* 的候选基因。*HNF1β* 基因突变会直接影响 β 细胞葡萄糖转运,导致胰岛素分泌减损,最终发生 *MODY5*。既往文献指出 *HNF1β* 突变会引起非糖尿病肾病,这提示 *HNF1β* 除胰岛外,在泌尿系统中也发挥着重要功能。这种肾脏的异常发育与 *HNF1β* 突变本身所致的功能性特征有关^[10],故当患者出现糖尿病相关的肾脏疾病,应对 *HNF1β* 进行检测。在此次研究中,笔者通过基因测序发现患者 17 号染色体上 *HNF1β* 基因有一个杂合突变,说明该核酸的 c.1006delC(编码区第 1006 号核苷酸胞嘧啶缺失)突变具有一定的致病性。经家系验证分析,患者父母基因测序结果未见异常,且无糖尿病的相关临床症状,此前国外研究提出 50%的 *HNF1β* 基因异常可为新发突变^[11],另外国内病例报道患者家族成员均无类似症状出现^[12],而患者临床表现为早发性糖尿病伴肾发育不良,经基因检测结果提示出现杂合突变(c.494G>A)为新发的错义突变,故考虑该患者的基因突变为自发突变。目前尚无研究表明

c.1006delC 突变出现 *MODY5*,由于该突变位点在人群中的发病率非常低,因而考虑为新发现的基因突变。需要对 *MODY* 中 c.1006delC 杂合突变的具体机制进行进一步的完善。

MODY 一般为青少年起病(发病年龄<25 岁),症状多隐匿,大部分不伴有肥胖和酮症等。*MODY* 与 1 型糖尿病的临床特点有所不同,1 型糖尿病临床表现会出现严重并发症,比如酮症酸中毒,是一种胰岛 β 细胞损害或严重胰岛素分泌障碍的疾病^[13]。*MODY5* 是一种多系统疾病,最常见的并发症为终末期肾衰竭,因此之前 *MODY5* 被称为肾囊肿和糖尿病综合征(RCAD),此外还会引起生殖道畸形、肝功能异常、低镁血症及高尿酸血症,而部分患者还会出现认知障碍^[14]。对于 *MODY5* 的治疗,早期 β 细胞功能缺陷,可服用磺脲类药物,治疗效果明显,后期随着胰腺功能受损严重,可予以胰岛素进行干预。有研究表明胰高血糖素样肽-1 受体激动剂可作为治疗 *MODY* 的药物,机制是结合胰岛细胞的特异性受体,保护胰岛细胞,改善肝脏胰岛素抵抗,同时维持肾脏水盐平衡,起保护肾脏的作用^[15]。

本例患者发病年龄为 20 岁,患者临床表现为高尿酸血症、肾功能不全和血糖升高,且胰岛细胞自身抗体阴性。影像学报告提示肾囊肿、胰腺先天发

育异常,符合 MODY 的临床表现,同时对患者进行基因测序,最终患者诊断为 *HNF1B* 突变引起的 MODY5 型糖尿病。入院后患者应用外源性胰岛素,血糖维持在正常水平,而 C 肽水平处于偏低的状态,患者 C 肽释放试验提示胰岛功能较差,胰岛素分泌不足,结合 HbA1c 14.4%,按 1 型糖尿病治疗,在饮食运动治疗基础上予以门冬胰岛素联合德谷胰岛素强化降糖,治疗 3 个月后随访 HbA1c 降至 7.5%,高血糖状态明显改善。患者目前未婚未育,未来对其后代也要密切关注是否有 *HNF1B* 基因的突变及相关疾病的发生,在产前需进行基因筛查^[16]。MODY5 是一个单基因遗传性疾病,尚无明确的临床治疗方案,一般需早期使用胰岛素,因此对于这类患者,临床上多以试验性治疗为主,通过尝试不同方法以寻求适合患者的治疗方案。本例报道中的患者 20 岁出现高血糖,体型消瘦,同时伴有各系统的并发症,如肾囊肿、高尿酸血症及射精管囊肿,现通过生活习惯的改变,在胰岛素用量较少的情况下能很好的控制血糖,这些也提示我们该患者并非 1 型糖尿病或 2 型糖尿病,在临床方面符合 MODY5 诊断标准。结合患者的基因检测报告,MODY5 诊断明确。因此,在临床症状及实验室检查与 1 型、2 型糖尿病不相符时,早期识别单基因糖尿病并完善基因检测对治疗方案的选择意义重大。

MODY 作为特殊类型糖尿病,基因检测对早发性和家族性糖尿病的诊断具有至关重要的作用^[17]。临床上应对罕见病进行精确的诊断,通过基因测序确定疾病类型,才能够对疾病进行准确的治疗及随访。本研究对 1 例糖尿病患者进行基因测序发现 17 号染色体出现杂合突变。c.1006delC 突变在国内外 MODY5 突变基因中未见报道,考虑为新发现的基因突变。同时,若利用分子生物学检测技术发现家系中其他突变携带者,应尽早进行生活方式干预,这样不仅可以减少不必要的胰岛素使用,还可以更好控制患者的血糖,能够为疾病的早期预防、优生优育提供有力的保障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Fujita Y, Tanaka D, Tatsuoka H, et al. A novel splice-site mutation of the *HNF1B* gene in a family with maturity onset diabetes of the young type 5 (MODY5) [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2020, 2020;20-0092. DOI:10.1530/EDM-20-0092.

[2] Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1206-1212. DOI:10.2337/dc11-1243.

[3] Amik A, Çatlı G, Abacı A, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(3-4): 251-263. DOI:10.1515/jpem-2014-0384.

[4] Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, et al. Approach to the patient with MODY-Monogenic diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(1): 237-250. DOI:10.1210/clinem/dgaa710.

[5] Kato T, Tanaka D, Muro S, et al. A Novel p. L145Q mutation in the *HNF1B* gene in a case of Maturity-onset diabetes of the young type 5 (MODY5) [J]. *Intern Med*, 2018, 57(14): 2035-2039. DOI:10.2169/internalmedicine.9692-17.

[6] Taneera J, Mussa B, Saber-Ayad M, et al. Maturity-Onset diabetes of the young: an overview with focus on the Middle East [J]. *Curr Mol Med*, 2017, 17(8): 549-562. DOI:10.2174/15665240186618022121158.

[7] Dubois-Laforgue D, Cornu E, Saint-Martin C, et al. Diabetes, associated clinical spectrum, long-term prognosis, and genotype/phenotype correlations in 201 adult patients with hepatocyte nuclear factor 1B (*HNF1B*) molecular defects [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(11): 1436-1443. DOI:10.2337/dc16-2462.

[8] 张伟, 孙维巍, 马维青, 等. *HNF1B* 基因新发变异所致的 MODY5 型糖尿病一例报告 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(10): 882-884. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.10.014.

[9] Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1beta gene (*TCF2*) associated with MODY [J]. *Nat Genet*, 1997, 17(4): 384-385. DOI:10.1038/ng1297-384.

[10] Dotto RP, Giuffrida FM, Franco L, et al. Unexpected finding of a whole *HNF1B* gene deletion during the screening of rare MODY types in a series of Brazilian patients negative for GCK and *HNF1A* mutations [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 116: 100-104. DOI:10.1016/j.diabres.2016.04.035.

[11] Warncke K, Kummer S, Raile K, et al. Frequency and characteristics of MODY 1 (*HNF4A* Mutation) and MODY 5 (*HNF1B* Mutation): analysis from the DPV database [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(3): 845-855. DOI:10.1210/je.2018-01696.

[12] 李洋, 何金花, 胡庆山, 等. *HNF1B* 基因变异所致早发性糖尿病合并肾发育不良 1 例并文献复习 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(13): 2336-2338. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.036.

[13] 王宏, 刘国良. MODY 与 1 型糖尿病间的异同及处理差异 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2017, 13(4): 11-13.

[14] 黄珊珊, 叶小珍, 杨新怡, 等. 新的肝细胞核因子 1β 基因大片缺失致青少年的成人起病型糖尿病 5 型一例 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(1): 90-93. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20200304-00129.

[15] Cheng Y, Zhong DP, Ren L, et al. Unusual manifestations of young woman with MODY5 based on 17q12 recurrent deletion syndrome [J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 77. DOI:10.1186/s12902-022-00989-6.

[16] Kanthimathi S, Balamurugan K, Mohan V, et al. Identification and molecular characterization of *HNF1B* gene mutations in Indian diabetic patients with renal abnormalities [J]. *Ann Hum Genet*, 2015, 79(1): 10-9. DOI:10.1111/ahg.12093.

[17] Faguer S, Chassaing N, Bandin F, et al. The *HNF1B* score is a simple tool to select patients for *HNF1B* gene analysis [J]. *Kidney Int*, 2014, 86(5): 1007-1015. DOI:10.1038/ki.2014.202.

(收稿日期:2022-02-26)