

· 综述 ·

单基因糖尿病的研究进展

游晶玉 罗飞宏

【摘要】 单基因糖尿病在儿童糖尿病中约占1%~4%，大部分易被误诊为1型或2型糖尿病。目前已发现40余种单基因糖尿病的致病基因，其通过复杂的转录因子网络调控等途径影响胰腺的发育、分化、功能和形态的完整性等。单基因糖尿病的临床表型、遗传方式不尽相同，其确诊依靠基因诊断，基因诊断明确后可以针对性的开展个体化治疗和遗传咨询。

【关键词】 单基因糖尿病；基因突变；分子遗传学；遗传药理学

Recent progress of monogenic diabetes You Jingyu, Luo Feihong. Department of Pediatric Endocrinology and Inborn Metabolic Diseases, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Corresponding author: Luo Feihong, Email: luo_fh@163.com

【Abstract】 Monogenic diabetes accounts for 1%-4% in pediatric diabetes. However, the majority of monogenic diabetes is often misdiagnosed as type 1 or type 2 diabetes mellitus. Currently, more than 40 related genes have been found widely covering different aspects of pancreas development, differentiation, normal morphology and function through complex transcription factor regulating network and so on. Monogenic diabetes can be precisely diagnosed by genetic tests which may potentially provide evidence for personalized therapy and genetic counseling.

【Key words】 Monogenic diabetes; Genemutation; Molecular genetics; Pharmacogenetics

单基因糖尿病是由于一个或多个缺陷单基因而导致的糖尿病，约占儿童糖尿病总发病例数的1%~4%。迄今已发现40多种单基因糖尿病，其中青少年发病的成人糖尿病(MODY)是最常见类型^[1]。现就其分子机制、关联临床诊治等进行简要综述。

1 单基因糖尿病分子遗传机制

1.1 基因表达遗传缺陷导致胰腺发育缺陷 目前已知的基因主要有11种，主要参与胰腺早期发育的细胞核转录因子网络调控，核转录因子缺陷位置不同导致不同程度胰腺发育缺陷；纯合或复合杂合突变通常会导致更严重的糖尿病，而杂合突变多与迟发型糖尿病有关^[2]。

1.1.1 PDX1^[2] PDX1为首先报道的与胰腺发育不全相关的基因，位于13q12.2(OMIM:600733)，纯合突变表现为新生儿糖尿病和胰腺外分泌功能不全^[3]。研究发现，PDX1在胚胎发育的早期控制胰芽形成、

胰腺祖细胞命运^[4]。在后期参与调节β细胞存亡、内质网应激^[3]。

1.1.2 NGN3^[5] NGN3位于10q22.1(OMIM:604882)，在PDX1、PTF1A、GLIS3下游，是决定胰腺祖细胞命运的主要基因，参与胰岛、肠道内分泌细胞的形成^[6]。最近研究发现，NGN3纯合错义突变可发生先天性吸收不良性腹泻及儿童时期起病的糖尿病，而非新生儿糖尿病^[4]。

1.2 基因表达遗传缺陷导致胰腺功能缺陷

1.2.1 HNF4A^[7] HNF4A位于20q13.12(OMIM:600281)，在胚胎发育早期表达于胰腺胚芽中多数PDX1阳性的细胞中，在胰腺发育晚期表达于所有胰腺内分泌细胞、外分泌细胞。其缺陷有双重临床表现，出生时为高胰岛素血症性低血糖，但多年后可发展为糖尿病，确切机制尚不明确。HNF4A-MODY患者高密度脂蛋白-胆固醇、甘油三酯水平降低，低密度脂蛋白-胆固醇水平升高^[5]。

1.2.2 HNF1A HNF1A位于12q24.31(OMIM:142410)，表达于大多数上皮细胞，与HNF4A有着很多相似性。HNF1A结合C反应蛋白启动子区，其缺陷可导

致 C 反应蛋白水平下降,因此临床上可以将超敏 C 反应蛋白 ≤ 0.2 mg/L 作为鉴别 HNF1A 糖尿病和 2 型糖尿病的实验室指标^[6-7]。HNF1A-MODY 患者高密度脂蛋白-胆固醇水平正常或升高,可作为鉴别 HNF1A-MODY 和 HNF4A-MODY 的实验室指标^[5]。

1.3 内质网应激的遗传缺陷

1.3.1 WFS1 WFS1 位于 4p16.1 (OMIM:606201),表达在许多细胞内质网中,如胰腺、心脏、视网膜、脑、胎盘、肺、肝脏、骨骼肌、肾脏。其编码 wolframin 蛋白,此蛋白阻止内质网应激,在 β 细胞中结合环磷酸腺苷生成酶,增加胰岛素生成和释放。WFS1 缺陷可引起 Wolfram 综合征 1,即一种常染色体隐性遗传为主的多系统退行性疾病,包括尿崩症、糖尿病、视神经萎缩、耳聋,大多数患者为两个位点的复合杂合突变,但也有罕见常染色体显性遗传^[8]。

1.3.2 CISD2 CISD2 位于 4q24 (OMIM:611507),编码位于内质网的调节钙平衡的蛋白,其缺陷导致 Wolfram 综合征 2,其没有 Wolfram 综合征 1 中的尿崩症、精神障碍,而有上消化道溃疡、血小板聚集障碍^[9]。

1.4 胰岛素合成的遗传缺陷 目前已知的基因主要有 INS^[8]。INS 位于 11p15.5 (OMIM:176730),其缺陷导致前胰岛素原错误折叠,胰岛素在细胞内堆积及内质网应激^[10]。2010 年报道 INS 隐性突变,其新生儿糖尿病发生更早,宫内发育迟缓更严重^[11]。

1.5 葡萄糖转运的遗传缺陷 目前已知的基因主要有 SLC2A2^[9]。SLC2A2 位于 3q26.2 (OMIM:138160),表达在 β 细胞、肝脏、肾脏和小肠上皮的表面,编码葡萄糖转运蛋白 2。葡萄糖转运蛋白 2 缺失导致葡萄糖摄取受损,进而引起胰岛素分泌不足,造成餐后高血糖。Fanconi Bickel 综合征是 SLC2A2 纯合突变导致的,通常表现为多种代谢异常,包括肝糖原累积、近端肾小管功能障碍和葡萄糖利用障碍^[12]。

1.6 葡萄糖代谢的遗传缺陷 目前已知的基因主要有 GCK^[10]。GCK 位于 7p13 (OMIM:138079),编码 GCK,发挥葡萄糖传感器作用。肝脏中 GCK 参与调控糖异生,糖原、脂质及尿素的合成。GCK 杂合突变导致非进展型的轻度空腹高血糖,而纯合无义突变、复合杂合突变造成 GCK 绝对缺乏,可发生严重新生儿糖尿病^[13]。大多数 GCK-MODY 患者在妊娠期

间会被诊断为妊娠期糖尿病,有 50% 的机会遗传给后代,对于未遗传 GCK 突变的胎儿,若母亲糖尿病未治疗,胎儿可能出现巨舌;对遗传 GCK 突变的胎儿,若母亲血糖控制过度,胎儿可能出现发育不良^[14]。

1.7 自身免疫的原发性遗传缺陷 目前已知的基因主要有 FOXP3、AIRE、SIRT1。FOXP3 位于 Xp11.23 (OMIM:300292),参与调节 T 细胞发育、抑制自身免疫,其缺陷导致 X 连锁免疫功能异常性多内分泌腺体肠病,男性多见,表现有新生儿期腹泻、新生儿糖尿病、湿疹、自身免疫性甲状腺疾病,病毒感染后可引起死亡,尚未报道女性携带者有上述临床表现的发生^[15]。

1.8 离子通道的遗传缺陷 目前已知的基因主要有 KCNJ11、ABCC8。KCNJ11、ABCC8 均位于 11p15.1 (OMIM:600937、600509),编码 K 亚基 (Kir6.2 亚基、SUR1 调节亚基),突变导致 K 通道关闭受损,影响胰岛素分泌。KCNJ11 也表达在脑、骨骼肌,患儿常伴随发育迟缓、癫痫、肌张力低下^[16]。

1.9 胰岛素分泌的遗传缺陷 目前已知的基因主要有 SLC19A2。该基因位于 1q24.2 (OMIM:603941),编码高亲和力硫胺素转运蛋白,表达在胰腺、心脏、骨骼肌、胎盘、脑、肝脏、视网膜、骨髓、纤维细胞。细胞内合适水平硫胺素保证线粒体合成 ATP,维持细胞正常功能,SLC19A2 缺陷导致细胞内硫胺素水平异常,从而影响胰岛素分泌^[17]。

1.10 β 细胞的表现遗传缺陷 目前已知的基因主要有 6q24、ZFP57。正常情况下,母本染色体 6q24 区在配子形成过程中因甲基化而被印迹,只有父本的等位基因能够表达。染色体 6q24 区基因印迹异常导致基因过表达,可能影响 β 细胞的发育、分化^[18]。

1.11 其他 如溶酶体遗传缺陷:目前已知的基因主要有 SLC29A3。SLC29A3 位于 10q22.1 (OMIM:612373),编码位于细胞膜内的核苷转运蛋白,主要表达在胰腺内分泌、外分泌组织。SLC29A3 突变导致常染色体隐性遗传病,临床表现为发生于儿童的胰岛素依赖糖尿病、色素多毛症^[19]。

2 单基因糖尿病的临床表现

单基因糖尿病的临床表现复杂多样,以糖尿病为主,有的还可表现为特殊临床综合征,但常伴随胰腺外疾病,可表现为宫内发育迟缓、小脑发育不全、小头畸形、癫痫、精神障碍、肌张力低下、视神经萎

缩、眼发育异常、耳聋、尿崩症、先天性心脏病、巨幼细胞性贫血、色素多毛症、多囊肾、肾发育不良、生殖系统畸形、肝纤维化、肠闭锁、胆囊发育不良、腹泻、湿疹、甲状腺功能减退症、骨骼畸形等^[2]。

3 单基因糖尿病基因的诊断

单基因糖尿病往往有特定突变,可通过基因诊断明确突变基因,目前建议以下情况需要进行基因检测^[20]。

(1) 生后 6 个月内确诊糖尿病的婴儿: 因为 1 型糖尿病在这个年龄十分罕见, 故该类患者应该接受基因诊断以排除单基因糖尿病。

(2) 6~12 个月确诊糖尿病, 但胰腺自身抗体阴性的患儿。

(3) 存在糖尿病阳性家族史, 但缺乏 1 型糖尿病的特征(胰腺自身抗体阴性, 诊断的最初 5 年内只需要很低或者不需要胰岛素治疗, 激发 C 肽 > 200 pmol/L) 或缺乏 2 型糖尿病的特征(肥胖、黑棘皮病、多囊卵巢综合征)。

(4) 空腹高血糖相对稳定、非进展性者需要进行 GCK 基因测定。

(5) 伴其他症状: 母系遗传糖尿病伴早发感音神经性耳聋、多囊肾、肾发育不良、生殖泌尿系畸形、胰岛素抵抗、脂肪萎缩性糖尿病、自身免疫性疾病、神经系统病变、先天性心脏病等。

4 单基因糖尿病的个体化治疗

对单基因糖尿病明确诊断后除胰岛素治疗外, 还可针对性开展个体化治疗。

4.1 磺脲类药物 磺脲类药物可作为 HNF1A-MODY (MODY3)、HNF4A-MODY (MODY1) 的一线药物^[11,21]。其控制血糖较胰岛素更理想, 其中那格列奈低血糖发生率较格列本脲低, 磺脲类药物起始剂量为常规剂量的 25%~50%, 以避免低血糖的发生^[22]。大多数 MODY3 仅靠磺脲类药物加饮食控制即可获得长期血糖稳定, 但是 1/3 的患者可能最终仍需要胰岛素治疗, 可能与药物敏感性减低有关^[23]。90% 的 KCNJ11、ABCC8 突变者可成功采用磺脲类药物治疗, 除了改善血糖, 对部分患者神经症状如认知能力、运动能力、言语能力等也有显著改善, 对于新生儿糖尿病, 磺脲类药物或许可以作为一线药物使用^[24]。

4.2 其他治疗 SLC19A2 突变者可通过补充硫胺

素促进胰岛素分泌^[17]。GCK-MODY 可以仅进行饮食、运动控制, 而不需要其他特殊治疗。对 FOXP3 突变糖尿病, 主要有支持治疗(营养支持、补充白蛋白)、替代治疗(补充胰岛素、甲状腺素)和免疫抑制治疗, 免疫抑制治疗包括免疫抑制剂、同种异体造血干细胞移植、调节性 T 细胞替代治疗等, 其中西罗莫司因缓解率高、可减少激素使用、不增加感染发生率, 可作为优先考虑的免疫抑制剂^[25]。而造血干细胞移植是目前唯一可治愈该病的方法^[12]。研究表明, 早期进行造血干细胞移植可以获得最好临床结局^[15]。

综上所述, 单基因糖尿病临床表型差异较大, 易被误诊、漏诊。基因诊断有助制定个体化治疗, 提供遗传咨询, 相信未来随着对单基因糖尿病发病机制更加深入的研究, 有可能为 1 型、2 型糖尿病的防治提供新的借鉴。

参 考 文 献

- [1] Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making [J]. Diabetes Care, 2011, 34 (8): 1878-1884. DOI:10.2337/dc11-0035.
- [2] Schwitzgebel VM. Many faces of monogenic diabetes [J]. J Diabetes Investig, 2014, 5(2): 121-133. DOI:10.1111/jdi.12197.
- [3] Sachdeva MM, Claiborn KC, Khoo C, et al. Pdx1 (MODY4) regulates pancreatic beta cell susceptibility to ER stress [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106 (45): 19090-19095. DOI:10.1073/pnas.0904849106.
- [4] Rubio-Cabezas O, Jensen JN, Hodgson MJ, et al. Permanent neonatal diabetes and enteric endocrinosis associated with biallelic mutations in NEUROG3 [J]. Diabetes, 2011, 60 (4): 1349-1353. DOI:10.2337/db10-1008.
- [5] McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis [J]. Ann Clin Biochem, 2013, 50 (Pt 5): 403-415. DOI:10.1177/0004563213483458.
- [6] Owen KR, Thanabalasingham G, James TJ, et al. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations [J]. Diabetes Care, 2010, 33 (9): 1919-1924. DOI:10.2337/dc10-0288.
- [7] McDonald TJ, Shields BM, Lawry J, et al. High-sensitivity CRP discriminates HNF1A-MODY from other subtypes of diabetes [J]. Diabetes Care, 2011, 34 (8): 1860-1862. DOI:10.2337/dc11-0323.
- [8] Bonnycastle LL, Chines PS, Hara T, et al. Autosomal dominant diabetes arising from a Wolfram syndrome 1 mutation [J]. Diabetes, 2013, 62 (11): 3943-3950. DOI:10.2337/db13-0571.

- [9] Mozzillo E, Delvecchio M, Carella M, et al. A novel CISD2 intragenic deletion, optic neuropathy and platelet aggregation defect in Wolfram syndrome type 2[J]. BMC Med Genet, 2014, 15: 88. DOI:10.1186/1471-2350-15-88.
- [10] Sun J, Cui J, He Q, et al. Proinsulin misfolding and endoplasmic reticulum stress during the development and progression of diabetes[J]. Mol Aspects Med, 2015, 42:105-118. DOI:10.1016/j.mam.2015.01.001.
- [11] Garin I, Edghill EL, Akerman I, et al. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(7):3105-3110. DOI:10.1073/pnas.0910533107.
- [12] van de Bunt M, Gloyn AL. A tale of two glucose transporters: how GLUT2 re-emerged as a contender for glucosetransport into the human beta cell [J]. Diabetologia, 2012, 55(9):2312-2315. DOI:10.1007/s00125-012-2612-3.
- [13] Njølstad PR, Søvik O, Cuesta-Muñoz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency[J]. N Engl J Med, 2001, 344(21):1588-1592. DOI:10.1056/NEJM200105243442104.
- [14] Flack JR, Ross GP, Cheung NW. GCK monogenic diabetes and gestational diabetes: possible diagnosis on clinical grounds[J]. Diabet Med, 2015, 32(12):1596-1601. DOI:10.1111/dme.12830.
- [15] Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2016. DOI:10.1111/nyas.13011.
- [16] 巩纯秀, 曹冰燕. 新生儿糖尿病分子遗传学机制研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015(20):1521-1524. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.20.001.
- [17] Tahir S, Leijssen LG, Sherif M, et al. A novel homozygous SLC19A2 mutation in a Portuguese patient with diabetes mellitus and thiamine-responsive megaloblastic anaemia[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2015, 2015(1):6. DOI:10.1186/s13633-015-0002-6.
- [18] 张辛寒, 翁建平. 6q24 暂时性新生儿糖尿病的病因及临床特点[J]. 中华糖尿病杂志, 2015(6):387-389. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2015.06.011.
- [19] Melki I, Lambot K, Jonard L, et al. Mutation in the SLC29A3 gene: a new cause of a monogenic, autoinflammatory condition[J]. Pediatrics, 2013, 131(4):e1308-e1313. DOI:10.1542/peds.2012-2255.
- [20] Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents [J]. Pediatr Diabetes, 2014, 15(Suppl 20):47-64. DOI:10.1111/pedi.12192.
- [21] Owen KR. Monogenic diabetes: the treatment options[J]. Diabet Med, 2015, 32(4):429-430. DOI:10.1111/dme.12721.
- [22] Lachance CH. Practical aspects of monogenic diabetes: a clinical point of view[J]. Can J Diabetes, 2016, 40(5):368-375. DOI:10.1016/j.cjcd.2015.11.004.
- [23] Balamurugan K, Bjørkhaug L, Mahajan S, et al. Structure-function studies of HNF1A (MODY3) gene mutations in South Indian patients with monogenic diabetes[J]. Clin Genet, 2016, 90(6):486-495. DOI:10.1111/cge.12757.

(收稿日期:2016-06-02)

· 消息 ·

2017 年《国际内分泌代谢杂志》征稿暨征订启事

《国际内分泌代谢杂志》原刊名《国外医学内分泌学分册》，是由中华人民共和国国家卫生与计划生育委员会主管，中华医学会、天津医科大学主办的国内、外公开发行的国家级医学学术期刊，是中华医学会系列杂志之一。本刊为中文科技核心期刊。主要栏目设有述评、专家论坛、临床热点话题、综述、论著、报道与交流、临床病例讨论、争鸣园地、短篇报道、新药介绍、网上快讯、会议精粹等。

除综述类文章，本刊还欢迎具有独创性和包含重大研究成果的论著文章。已在国外核心期刊发表的研究成果可以中文形式在本刊二次发表，以促进国内研究人员对该研究工作的深入了解。另外，如果您有内分泌方面的常见但易于误诊、误治或疑难、罕见病例，也欢迎您投稿。

《国际内分泌代谢杂志》中国标准连续出版物号:CN 12-1383/R, ISSN 1673-4157。

本杂志印刷版为大 16 开 72 页，双月刊，逢单月 20 日出版，每册定价 12 元，全年 6 期，共计 72 元。国外代号:W 86。国内邮发代号:6-53，全国邮局均可订阅，也可直接向编辑部订阅。

地址:300070 天津市和平区气象台路 22 号天津医科大学院内《国际内分泌代谢杂志》编辑部

电话:022-83336730 022-83336731

本刊编辑部