

## · 综述 ·

## 单基因糖尿病的精准确医疗

何丽 李蓉

【摘要】 单基因糖尿病分子遗传学可对治疗效果影响甚大的致病基因进行分组,从而预测可能出现的临床表现。如新生儿糖尿病中  $K_{ATP}$  通道基因缺陷者,应用磺脲类药物治疗可显著改善预后,青少年起病的成人糖尿病 2 型患者不需要药物治疗也不会发生远期并发症等。因此精准医学的成功实施在单基因糖尿病的诊疗中尤为重要,也希望更多的单基因糖尿病致病基因可以被发掘,从而指导个体化的治疗。

【关键词】 单基因糖尿病;新生儿糖尿病;青少年起病的成人糖尿病;精准医疗

基金项目:国家临床重点专科建设项目(2011)

**Precision medicine of monogenic diabetes** He Li, Li Rong. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Li Rong, Email: rongli232006@163.com

【Abstract】 The molecular genetics of monogenic diabetes can define aetiological subtypes which have great influence on diabetes treatment and can predict the possible clinical features. For instance, the use of sulfonylureas in patients with  $K_{ATP}$  channel gene defects in neonatal diabetes can significantly improve the prognosis. Patients with type 2 maturity onset diabetes of the young, that do not need drug therapy have no long-term complications. Therefore, the successful implementation of precision medicine is particularly important in the diagnosis and treatment of monogenic diabetes. It is also hoped that more genes can be explored to guide the individualized treatment.

【Key words】 Monogenic diabetes; Neonatal diabetes mellitus; Maturity onset diabetes of the young; Precision medicine

Fund program: National Specialty Construction of Clinical Projects(2011)

单基因糖尿病是特殊类型糖尿病中的一种,与多基因糖尿病发病不同的是,单基因糖尿病是胰岛  $\beta$  细胞发育、功能或胰岛素信号通路中起关键作用的单个基因突变导致的异质性疾病<sup>[1]</sup>。单基因糖尿病约占所有糖尿病的 1%~2%,但大多数单基因糖尿病容易被误诊为 1 型糖尿病或 2 型糖尿病,有数据表明,4%~5% 的 45 岁以前发病的 2 型糖尿病及 1% 的 1 型糖尿病是单基因糖尿病<sup>[2]</sup>。

随着一代测序、二代测序等基因检测技术的发展,越来越多的单基因糖尿病致病基因被发掘,迄今为止,发现超过 40 种单基因糖尿病<sup>[1]</sup>。其中以新生儿糖尿病(NDM)及青少年起病的成人糖尿病(MODY)最为常见。单基因糖尿病的致病基因不同导致临床表现多样化,基因检测可明确诊断及分组

从而指导个体化的治疗。因此,精准医疗——以个体化医疗为基础,通过基因组测序分组从而精确寻找到疾病的病因和治疗的靶点,在单基因糖尿病的诊断及治疗中尤为重要<sup>[3]</sup>。故本文阐述 NDM 和 MODY 精准医疗的实施。

## 1 NDM

NDM 通常指出生 6 个月以内的新生儿发生的糖尿病,发病率约十万分之一,是一种异质性单基因遗传病,临床上常常被误诊为 1 型糖尿病而终生接受胰岛素治疗<sup>[4]</sup>。NDM 的遗传方式多种多样,有隐性、显性遗传及性染色体遗传等。根据临床类型,目前 NDM 可分为永久性新生儿糖尿病(PNDM)、暂时性新生儿糖尿病(TNDM)和以 NDM 为表现的综合征(如 Wolcott Rallison 综合征、IPEX 综合征等)<sup>[3]</sup>。一般定义 TNDM 为出生后 18 个月内缓解的 NDM,但约 50% 的 TNDM 患儿在青春期或成年早期复发。

1.1 NDM 的病因及分型 大部分 NDM 的致病基因可以明确,目前为止发现了 23 种 NDM 致病基因,

包括 1 个染色体印记异常和 22 种基因突变。一项对来自 79 个国家的 1 020 例 NDM 的遗传学研究显示,约 80% 的 NDM 可以得到明确的遗传学诊断,20% 为 TNDM, 55% 为 PNDM<sup>[5]</sup>。TNDM 的病因主要是染色体 6q24 印记异常而导致过表达,该区域突变导致 TNDM 的机制尚不清楚,可能与该区域的两个基因突变使胰岛  $\beta$  细胞发育成熟迟缓有关,分别为多腺瘤基因样因子-1 (PLAGL-1) 基因和葡萄胎相关的印迹转录子-1 (HYMA-1) 基因<sup>[6]</sup>。另一个病因为胰岛  $\beta$  细胞膜上编码 ATP 敏感性钾离子通道亚单位的 KCNJ11、ABCC8 基因突变 ( $K_{ATP}$  通道基因),正常情况下高血糖可导致  $K_{ATP}$  通道关闭,促进胰岛素分泌,而  $K_{ATP}$  通道基因突变后使得通道关闭延迟,胰岛素分泌受阻,从而导致糖尿病<sup>[7]</sup>。

6q24-TNDM 与  $K_{ATP}$ -TNDM 相比,患儿常表现为出生体重更低,甚至出现巨舌、脐疝等特征性表现; $K_{ATP}$ -TNDM 患者 ( $K_{ATP}$  通道表达于神经和肌肉组织中) 可表现为神经-肌肉系统发育异常,严重者可表现为 DEND 综合征 (发育迟缓、早发癫痫)。FOXP3 基因 (IPEX 综合征的致病基因) 突变患者则常常表现为自身免疫缺陷、甲状腺功能减退、肠病等。这些基因缺陷对应的特征性临床表现为基因检测提供了重要的信息。

PNDM 目前已知的致病基因超过 20 种,最常见的为 KCNJ11、ABCC8 基因,其次为 INS 基因,其他基因如葡萄糖激酶 (GCK)、EIF2AK3 等较为少见。上述 NDM 遗传学研究同时发现,在 PNDM 中超过 50% 为  $K_{ATP}$  通道异常所致<sup>[5]</sup>。

## 1.2 NDM 的个体化治疗

1.2.1 TNDM 6q24-TNDM 和  $K_{ATP}$ -TNDM 初始治疗均为胰岛素,但常常不需要终身治疗。与  $K_{ATP}$ -TNDM 相比,6q24-TNDM 平均诊断年龄为 0 周,平均缓解年龄为 13 周,而  $K_{ATP}$ -TNDM 平均诊断年龄为 4 周,平均缓解年龄为 35 周<sup>[8]</sup>。

1.2.2  $K_{ATP}$ -NDM  $K_{ATP}$  通道基因突变既可引起 TNDM,也可引起 PNDM。 $K_{ATP}$  通道基因突变导致的 NDM 患者中 90% 可予以磺脲类药物 (目前临床上使用最多的是格列本脲),磺脲类药物与  $K_{ATP}$  通道亚单位结合可促进通道关闭,释放胰岛素,从而有利于血糖的控制,故该类突变的患儿给予较高剂量的磺脲类药物 [ $\geq 0.45 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ] 替代胰岛素治疗后,不仅有利于血糖控制,而且不增加低血糖的发生,并可改善认知、语言能力等<sup>[9]</sup>。

1.2.3 GCK-NDM GCK (葡萄糖磷酸化的关键限速酶之一) 不同基因突变类型导致不同疾病和治疗

方案。GCK 基因纯合突变或复合杂合突变可使 GCK 基因活性完全缺陷,从而导致 PNDM 的发生,需终身使用胰岛素替代治疗;而 GCK 基因杂合突变保留部分 GCK 基因活性,导致 GCK-MODY2,只需要通过饮食及运动干预,而不发生心、脑血管并发症。

1.2.4 妊娠期治疗 目前尚无相应指南对于  $K_{ATP}$ -NDM 成年后妊娠口服降糖药的推荐。 $K_{ATP}$ -NDM 患者对磺脲类药物敏感,但对于妊娠期如何选择用药需要进一步研究。现在越来越多的数据表明,格列本脲可通过胎盘,并增加新生儿低血糖的风险和胎儿过度生长的几率<sup>[10]</sup>。而  $K_{ATP}$ -NDM 遗传模式为显性遗传,胎儿有百分之五十的几率从父母亲获得基因突变,此时磺脲类药物可通过胎盘改善胎儿的  $K_{ATP}$  功能和体重;反之胎儿低血糖和过度生长的风险将增加<sup>[11]</sup>。故对于  $K_{ATP}$ -NDM 妊娠期药物的使用更为复杂,不仅要考虑母亲血糖的控制,而且要考虑胎儿基因突变类型及磺脲类药物剂量等因素。有研究推荐若胎儿携带  $K_{ATP}$  通道基因突变,妊娠期可继续妊娠前格列本脲的治疗;若胎儿未携带  $K_{ATP}$  通道基因突变,妊娠晚期磺脲类药物可增加胎儿生长及低血糖的风险,故推荐在妊娠晚期改为胰岛素治疗<sup>[12]</sup>。

1.3 NDM 的预后 KCNJ11、ABCC8 基因可在人体神经、肌肉组织表达,故部分  $K_{ATP}$  通道基因缺陷的 NDM 患者可出现胰腺外的表现,如神经系统-肌肉系统的发育障碍<sup>[13]</sup>。一项研究对包含 11 例 KCNJ11、ABCC8 基因突变的 NDM 患者应用磺脲类药物治疗后,血糖控制均达标,且未出现组织器官损伤等不良反应<sup>[14]</sup>。

早期诊断 NDM 并展开基因检测明确是否存在  $K_{ATP}$  通道异常,可将胰岛素转为磺脲类药物,帮助患者改善预后以及对  $K_{ATP}$  NDM 患者成年后妊娠用药进行指导。故建议所有出生 6 个月以内诊断的糖尿病患儿均需行 NDM 基因检测。

## 2 MODY

MODY 是一组有着高度遗传性和临床异质性的单基因遗传病,一般有以下特点:发病年龄较早 (一般不超过 25 岁),胰岛素相关抗体阴性,有胰岛功能缺陷但仍有部分胰岛素分泌功能,呈孟德尔常染色体显性遗传<sup>[13]</sup>。由于 MODY 的临床表现与 1 型糖尿病和 2 型糖尿病存在重叠,目前约 80% 的 MODY 个体被诊断为 1 型糖尿病或 2 型糖尿病<sup>[15]</sup>。MODY 在全球糖尿病总人数中约占 1%,在中国糖尿病总数中约占 1%~2%<sup>[16]</sup>。故在 MODY 个体中展开基因检测,对 MODY 诊断及其家庭成员的筛查、指导

个体化的治疗及判断预后具有重要意义。

**2.1 MODY 的病因及分型** 根据 MODY 致病基因的不同,现可将 MODY 分为 14 种亚型<sup>[17]</sup>。其中以 GCK-MODY2、肝细胞核因子 (HNF)1 $\alpha$ -MODY3、HNF4 $\alpha$ -MODY1 较为常见。

GCK-MODY2 是 GCK 基因杂合突变所致,保留部分 GCK 活性,故 GCK-MODY2 患者常从出生开始表现为轻度、非进展性的空腹高血糖<sup>[18]</sup>。

HNF1 $\alpha$ -MODY3 是 HNF1 $\alpha$  基因突变所致,因其胰岛  $\beta$  细胞功能进行性下降,尤其是合并环境等因素下,病情逐渐进展可发现血糖持续恶化。该类患者常在青少年时期就表现出糖耐量异常,发展成糖尿病之前即可出现尿糖。

HNF4 $\alpha$ -MODY1 是 HNF4 $\alpha$  基因突变所致,其表型与 HNF1 $\alpha$ -MODY3 相似,但患者一般无尿糖。在出生体重方面,HNF4 $\alpha$  基因突变可通过增加宫内胰岛素分泌导致巨大儿的出现(出生体重平均增加 790 g),也可能出现一过性新生儿低血糖<sup>[19]</sup>。

## 2.2 MODY 的个体化治疗

**2.2.1 GCK-MODY2** Stride 等<sup>[20]</sup>对 799 例 MODY2 患者随访观察到,治疗与不接受降糖治疗的患者相比,HbA1c 水平相似,停止降糖治疗后 HbA1c 较治疗时无明显改变,同时,MODY2 不会增加糖尿病相关并发症的风险。故此类患者通过早期分子遗传学诊断,只需通过饮食及运动干预而不需启动药物。

**2.2.2 HNF1 $\alpha$ -MODY3 和 HNF4 $\alpha$ -MODY1** 在 HNF1 $\alpha$  和 HNF4 $\alpha$  缺陷的动物实验和细胞模型中, $\beta$  细胞缺陷是胰腺  $K_{ATP}$  通道的上游,磺脲类药物可以与  $K_{ATP}$  通道的 SUR1 亚基结合,导致通道关闭,刺激胰岛  $\beta$  细胞释放胰岛素<sup>[16]</sup>。因此 HNF1 $\alpha$ -MODY3 和 HNF4 $\alpha$ -MODY1 患者对小剂量的磺脲类药物[常小于 0.01 mg/(kg·d)]治疗敏感,若给予标准剂量的磺脲类药物,可发生严重的低血糖事件,停用磺脲类药物后可导致血糖恶化<sup>[3]</sup>。

此外,Laver 等<sup>[21]</sup>发现大约 15% 携带有 p. R114W 突变的 HNF4 $\alpha$ -MODY1 患者与其他 HNF4 $\alpha$ -MODY1 患者相比,对小剂量磺脲类药物治疗的敏感性降低,外显率较低,并且出生时体重无明显差异。

**2.2.3 妊娠期治疗** 因 GCK-MODY2、HNF1 $\alpha$ -MODY3 和 HNF4 $\alpha$ -MODY1 患者治疗的特殊性,妊娠期用药需尤为谨慎,目前暂无相关的指南推荐妊娠期口服磺脲类药物。但近期有研究推荐对于妊娠前磺脲类药物治疗 HNF1 $\alpha$ -MODY3 和 HNF4 $\alpha$ -MODY1 血糖控制良好者,妊娠后继续予以磺脲类药物治疗直至孕中期转为胰岛素治疗,但仍需大量的前瞻性研究证实。

目前对于 HNF1 $\alpha$ -MODY3 和 HNF4 $\alpha$ -MODY1 妊娠患者首选治疗仍强调胰岛素,并建议 HNF4 $\alpha$ -MODY1 孕妇尽早结束妊娠<sup>[12]</sup>。而 GCK-MODY2 孕妇的治疗取决于胎儿是否携带 GCK 基因突变,若胎儿携带 GCK 基因突变,则建议该类患者不予以降糖治疗;反之,则尽早开启胰岛素治疗<sup>[18]</sup>。

**2.3 MODY 的预后** Spégl 等<sup>[22]</sup>对 MODY1 ~ MODY3、2 型糖尿病和健康人群代谢相关指标分析显示,MODY2 人群代谢指标与健康人群类似,且比健康人群有着更低的游离脂肪酸及甘油三酯水平,从而不会增加代谢综合征等疾病的风险;MODY1、MODY3 以及 2 型糖尿病人群则与健康人群完全不一样。故 GCK-MODY2 患者不予以治疗多不会导致病情进展,也不会增加远期心、脑血管并发症的风险。HNF1 $\alpha$ -MODY3 和 HNF4 $\alpha$ -MODY3 患者的  $\beta$  细胞功能进行性下降,其发生心、脑血管并发症的风险与 1 型糖尿病和 2 型糖尿病无差异。

鉴于 MODY 亚型的临床异质性及药物反应差异,尽早开启基因检测明确诊断,对于个体化的治疗和其他家族成员的遗传咨询尤为重要。笔者推荐对于轻度非进展空腹高血糖患者行 GCK 基因测定;对于发病年龄较早,有糖尿病家族史,缺乏 1 型和 2 型糖尿病特征者,需行 MODY 其他基因的测定。

## 3 总结

单基因糖尿病的临床表现多样化,临床医生对该病认识不足,导致了该病的误诊误治。迄今为止,精准医疗在单基因糖尿病中的成功实施可以帮助临床医生选择个体化的治疗、改善疾病的预后以及帮助家族成员的遗传咨询等。如 NDM 中  $K_{ATP}$  通道基因缺陷者胰岛素转为磺脲类药物治疗可显著改善预后,GCK-MODY2 患者只需通过饮食、运动干预等治疗而不发生远期并发症, $K_{ATP}$ -NDM、HNF1 $\alpha$ -MODY3 和 HNF4 $\alpha$ -MODY1 患者应用磺脲类药物治疗后可显著改善血糖情况。因此希望在未来研究中,发掘更多单基因糖尿病致病基因,从而达到精准医疗的目的。

## 参考文献

- [1] 王彤,肖新华. 儿童和青少年单基因糖尿病的临床诊治[J]. 中国糖尿病杂志,2016,8(6):324-328. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.06.002.
- [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/dcl1-1243.
- [3] Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from mono-

- genic diabetes [J]. *Diabetologia*, 2017, 60 (5): 769-777. DOI: 10.1007/s00125-017-4226-2.
- [4] Iafusco D, Massa O, Pasquino B, et al. Minimal incidence of neonatal/infancy onset diabetes in Italy is 1:90,000 livebirths [J]. *Acta Diabetol*, 2012, 49 (5): 405-408. DOI: 10.1007/s00592-011-0331-8.
- [5] De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9997): 957-963. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60098-8.
- [6] Demirebilek H, Arya VB, Ozbek MN, et al. Clinical characteristics and molecular genetic analysis of 22 patients with neonatal diabetes from the South-Eastern region of Turkey: predominance of non-K<sub>ATP</sub> channel mutations [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172 (6): 697-705. DOI: 10.1530/EJE-14-0852.
- [7] Proks P, de Wet H, Ashcroft FM. Molecular mechanism of sulphonylurea block of K(ATP) channels carrying mutations that impair ATP inhibition and cause neonatal diabetes [J]. *Diabetes*, 2013, 62 (11): 3909-3919. DOI: 10.2337/db13-0531.
- [8] 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, 30 (20): 1521-1524. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.20.001.
- [9] Beltrand J, Elie C, Busiah K, et al. Sulphonylurea therapy benefits neurological and psychomotor functions in patients with neonatal diabetes owing to potassium channel mutations [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (11): 2033-2041. DOI: 10.2337/dc15-0837.
- [10] Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (10): e109985. DOI: 10.1371/journal.pone.0109985.
- [11] Gaal Z, Klupa T, Kantor I, et al. Sulphonylurea use during entire pregnancy in diabetes because of KCNJ11 mutation: a report of two cases [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (6): e40. DOI: 10.2337/dc12-0163.
- [12] Shepherd M, Brook AJ, Chakera AJ, et al. Management of sulphonylurea-treated monogenic diabetes in pregnancy: implications of placental glibenclamide transfer [J]. *Diabet Med*, 2017, 34 (10): 1332-1339. DOI: 10.1111/dme.13388.
- [13] 翁建平. 中国单基因糖尿病的研究现状与展望: 机遇与挑战, 传承与创新 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 6 (1): 1-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.01.001.
- [14] Zhang M, Chen X, Shen S, et al. Sulphonylurea in the treatment of neonatal diabetes mellitus children with heterogeneous genetic backgrounds [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28 (7-8): 877-884. DOI: 10.1515/jpem-2014-0429.
- [15] 刘丽梅, 贾伟平. “病因选择治疗”: 青少年的成人起病型糖尿病开启糖尿病精准医疗时代 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 8 (6): 329-332. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.06.003.
- [16] Anik 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.
- [17] Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic diabetes: implementation of translational genomic research towards precision medicine [J]. *J Diabetes*, 2016, 8 (6): 782-795. DOI: 10.1111/1753-0407.12446.
- [18] 周庆菊, 李蓉. MODY2 的认识及诊疗进展 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2016, 36 (3): 180-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.03.09.
- [19] 王彤, 肖新华. 青少年发病的成人型糖尿病 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30 (10): 757-761. DOI: 10.7504/ek2015100610.
- [20] Stride A, Shields B, Gill-Carey O, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia [J]. *Diabetologia*, 2014, 57 (1): 54-56. DOI: 10.1007/s00125-013-3075-x.
- [21] Laver TW, Colclough K, Shepherd M, et al. The common p. R114W HNF4A mutation causes a distinct clinical subtype of monogenic diabetes [J]. *Diabetes*, 2016, 65 (10): 3212-3217. DOI: 10.2337/db16-0628.
- [22] Spégel P, Ekholm E, Tuomi T, et al. Metabolite profiling reveals normal metabolic control in carriers of mutations in the glucokinase gene (MODY2) [J]. *Diabetes*, 2013, 62 (2): 653-661. DOI: 10.2337/db12-0827.

(收稿日期: 2018-03-15)

## · 消息 ·

### 2018 年第 4 期部分文题介绍

1. 男性 2 型糖尿病患者甲状腺结节与内分泌激素的相关性研究
2. 2 型糖尿病患者血尿酸与血栓弹力图相关性分析
3. 生长分化因子 11 对糖尿病大鼠内皮祖细胞数量和功能的影响
4. 二甲双胍在甲状腺癌防治中的价值
5. 遗传性甲状腺激素结合蛋白异常性疾病
6. 亚临床甲状腺功能减退动物模型研究进展
7. 肥胖相关基因的新进展
8. 胰岛 B 细胞再生
9. 代谢组学在糖尿病研究中的应用进展
10. 长期暴露于污染空气对糖尿病的影响
11. 肌少症对老年 2 型糖尿病患者的影响及干预措施
12. 2 型糖尿病治疗方法对肠道菌群的影响
13. NLRP3 炎症小体与糖尿病肾病的研究进展

本刊编辑部