

## 成人起病的青少年糖尿病研究进展

彭辉<sup>1)</sup>, 周太成<sup>2)</sup>, 杨莹<sup>1)</sup>

(1) 云南省第二人民医院内分泌科, 云南昆明 650021; 2) 云南大学, 云南昆明 650500)

**[摘要]** 成人起病的青少年糖尿病 (maturity-onset diabetes of the young, MODY) 是一种常染色体显性遗传的单基因遗传病. 它的发生与基因突变相关联. 随着科学技术的发展, MODY 的研究得到了很大进步, 就 MODY 及研究进展进行综述.

**[关键词]** 成人起病的青少年糖尿病; 糖尿病; 基因突变

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 05 - 0158 - 06

## Research Progress of Maturity Onset Diabetes in Young

PENG Hui<sup>1)</sup>, ZHOU Tai - cheng<sup>2)</sup>, YANG Ying<sup>3)</sup>

(1) Dept. of Endocrinology, The Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650021; 2) Yunnan University, Kunming Yunnan 650500, China)

**[Abstract]** Maturity onset diabetes in young (MODY) is a single gene autosomal dominant genetic disease. The occurrence of MODY is associated with gene mutation. With the development of science and technology, the researches of MODY have got great progress. The new research progresses of the MODY are reviewed in the article.

**[Key words]** Maturity onset diabetes in young; Diabetes mellitus; Gene mutation

成人起病的青少年糖尿病 (maturity-onset diabetes of the young, MODY) 是在 1960 年提出的一种特殊类型的糖尿病, 是一种常染色体显性遗传的单基因遗传病. 2008 年, Vaxillaire<sup>[1]</sup>等提出 MODY 的 5 个诊断指标: (1) 常染色体显性遗传至少存在 3 代, 家系成员有相似的表型; (2) 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 确诊后至少 5 a 以内不需要胰岛素治疗, 或者胰岛素治疗的患者具有能明显测出的 C 肽水平; (3) 其中至少 1~2 个家系成员在 25 岁前诊断为高血糖; (4) 少见超重或肥胖; (5) 胰岛素水平通常在正常范围内, 但对于高血糖来说仍有不相称的降低, 提示细胞功能缺陷.

由 MODY 的诊断可知, 当患者具有明显家族史, 且发病年龄小于 25 岁时, 发生 MODY 的可能性很大. 但目前许多都被误诊为 1 型或 2 型 DM,

导致其治疗有所差异. MODY 的正确诊断迫在眉睫, 目前发现的 13 种 MODY 类型中 (表 1), MODY2 和 MODY3 最常见.

### 1 MODY1-6

最早发现也是报道最多的是 MODY1-6 这 6 种类型, 由 6 个不同的基因突变引起, 即肝细胞核因子 -4 $\alpha$  (hepatic nuclear factor-4 $\alpha$ , HNF-4 $\alpha$ )、葡萄糖激酶 (glucokinase, GCK)、肝细胞核因子 -1 $\alpha$  (hepatic nuclear factor-1 $\alpha$ , HNF-1 $\alpha$ )、胰岛素启动因子 -1 (insulin promoter factor 1, IPF-1)、肝细胞核因子 -1 $\beta$  (hepatic nuclear factor-1 $\beta$ , HNF-1 $\beta$ ) 及神经分化因子 -1/ $\beta$  细胞 E 盒反式激活因子 -2 (neurogenic differentiation factor 1/beta-cell E-box transactivator 2),

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (30960148, 81260135); 云南省中青年学术技术带头人后备人才项目 (2011CI045); 云南省医学学科带头人项目 (D-201217)

**[作者简介]** 彭辉 (1988~), 女, 湖南邵阳市人, 在读硕士研究生, 主要从事糖尿病临床工作.

**[通讯作者]** 杨莹. E-mail: yangying2072@126.com

NeuroD1/BETA2),这6个基因均与 $\beta$ 细胞功能障碍有关。

MODY1是由位于染色体20q12-13.1上的HNF-4 $\alpha$ 基因突变所致。HNF-4 $\alpha$ 催化脱氧腺嘌呤核苷(dA)和腺嘌呤核苷(A)的代谢,使它们脱氧,生成次黄嘌呤核苷和脱氧核苷。而在未成熟的 $\beta$ 细胞中,嘌呤核糖核苷代谢旺盛,导致 $\beta$ 细胞内脱氧腺嘌呤核苷激酶活性升高,使三磷酸腺嘌呤脱氧核苷酸(dATP)消耗增加,蛋白合成减少, $\beta$ 细胞得不到代谢所需的能量和营养物质,最终导致细胞死亡,因此脱氧腺嘌呤核苷对 $\beta$ 细胞的毒性最强<sup>[2,3]</sup>。而随着年龄的增长,胰岛功能受损,糖尿病病情加重。HNF-4 $\alpha$ 基因突变可导致MODY1,在伊朗家系中检测到HNF-4 $\alpha$ 基因中的一个V255M突变,发现这个突变在8/30例患者和3/21例亲属中存在,而50例对照组无任何突变。患者中高达26.6%的突变率,以及小于25岁的3个家系成员携带此基因突变,表示年龄小于25岁并携带此基因突变,可能是发展为MODY的诱发因素<sup>[4]</sup>。

MODY2是MODY中较常见的疾病,几乎在所有的人种中都有发现,与葡萄糖激酶(GCK)基因的突变有关。该基因在人染色体7p15-p13上,可在人的肝细胞和胰岛 $\beta$ 细胞中表达,编码葡萄糖激酶。此酶在糖酵解的第一步中发挥重要作用,使葡萄糖磷酸化,产生葡萄糖-6-磷酸。另外,它还被认为是 $\beta$ 细胞葡萄糖感受器(调节血糖浓度和胰岛素分泌)的重要组成部分。突变的GCK基因通过损害 $\beta$ 细胞对葡萄糖的感受功能,最终导致胰岛素分泌不足。此外GCK基因变异也可引起GCK活性的减弱,使胰岛 $\beta$ 细胞中糖酵解速率迅速降低, $\beta$ 细胞对葡萄糖的敏感性减弱以及餐后肝脏内糖原合成减少,从而发生MODY2。在病情变化中,严重的突变可致低血糖的发生<sup>[5]</sup>,但DM相关的并发症在此类型中较少见。在一个高血糖的中国家庭中确定了GCK基因中的一个新错义突变(E339K),该突变导致葡萄糖激酶合成减少。而酶动力学和热稳定性分析则表明,该突变降低葡萄糖激酶活力并损伤了其稳定性<sup>[6]</sup>。

研究表明,尽管GCK-MODY患者具有更高的血糖浓度,但相对于健康对照组有较低的游离脂肪酸和甘油三酯。而低脂肪酸有助于抑制胰岛素抵抗、DM晚期并发症、胰岛 $\beta$ 细胞损伤,所以MODY2在脂肪酸控制的情况下,可延缓并发症和疾病的发展<sup>[7]</sup>。

MODY3的HNF-1 $\alpha$ 基因同HNF-4 $\alpha$ 一样,

在肝脏、肾脏、肠及 $\beta$ 细胞中均有表达,是肝脏中许多基因的重要转录活化因子。HNF-1 $\alpha$ 由二聚体结构域、DNA结合结构域和转录活化结构域3个功能结构域组成。HNF-1 $\alpha$ 通过启动子直接调节胰岛素基因的表达,如葡萄糖激酶和葡萄糖转运酶的启动子都含有HNF-1 $\alpha$ 的结合区,是调控胰岛素有效分泌的关键转录因子。同MODY1一样,胰岛素分泌呈渐行性降低,血糖则随着病程的发展而增高,因此其临床表现相似。HNF-1 $\alpha$ 突变后,随着年龄的增长,胰岛 $\beta$ 细胞逐渐受到破坏,DM和其并发症也随之出现,且多数需要胰岛素治疗。由于此类患者病情重,且发展快,因此误诊为1型糖尿病可能性大。在慢性并发症中,肾脏和眼底病变的发生率同1型和2型DM,但此类型中患者的肾脏对葡萄糖的重吸收功能减退,引起肾糖阈降低。同时大量研究表明,HNF-1 $\alpha$ 胚系突变的杂合子也引起肝细胞腺瘤(HCA)的发生,这主要与HNF-1 $\alpha$ 的失活有关<sup>[8-10]</sup>。

在检测30例韩国正常个体和25例2型DM早发患者的基因组DNA后,研究发现正常组没有MODY3基因突变,而2型DM早发患者中有1例MODY3基因突变,且在韩国2型DM早发患者伴有MODY3突变的高达1.4%~1.6%,其结果表明MODY3在2型DM早发患者中的突变检查应引起重视<sup>[11]</sup>。

IPF-1突变导致MODY4的发生,发病时患者常伴有发作性腹痛、发热和血清淀粉酶活性增高,后期会出现肠道吸收不良等症状。在疾病缓解期中可无任何表现,但少数患者可有上腹部包块形成。MODY4是一种非常罕见的MODY类型,其平均发病年龄在35岁左右。在一个密歇根-肯塔基家系5代糖尿病患者的研究中,通过一位合并胰腺发育不全的糖尿病先证者,发现了IPF1基因突变Pro63fsx60<sup>[12]</sup>。另一个弗吉尼亚家系也有此基因突变,在2个家系110个个体中,发现有34位诊断为糖尿病,其中10位是Pro63fsX60携带者。同2型糖尿病患者一样,这些MODY4患者具有典型的肥胖和高胰岛素血症,且此症状在MODY的其它亚型中也能偶尔观察到。表明在肥胖MODY患者中,高胰岛素血症可能是一个普通现象,而非肥胖MODY患者中的高胰岛素血症可能是 $\beta$ 细胞破坏引起的。对于多代肥胖糖尿病家族,应考虑MODY4基因检测,尤其是那些有年轻糖尿病患者的家系。

MODY5是由HNF-1 $\beta$ 基因突变所致,亦称为TCF2,其是调节肝脏基因特异性表达的一种转

录因子, 在肝细胞的分化发育及代谢方面发挥极其重要作用, 该基因的编码区序列与 HNF-1 $\alpha$  具有高度的同源性, 因此功能相似. HNF-1 $\beta$  调节 HNF-4 $\alpha$  的转录, 而 HNF-4 $\alpha$  调节 HNF-1 $\alpha$  的转录. 临床上以肾囊肿 (发育不良性肾小球囊性病变) 和糖尿病肾病最为常见<sup>[13]</sup>. HNF-1 $\beta$  基因所有功能区突变都可能导致 MODY5 发生, 最常见为杂合错义突变, 其次还见于单链复制、单链缺失、移码突变以及位于外显子与内含子的拼接区突变<sup>[14]</sup>.

Chen Y 等<sup>[14]</sup>在回顾 1997 年至 2008 年 Medline 的研究中发现, HNF-1 $\beta$  基因突变显著位于 DNA 结合域和 DNA 结合域的不同外显子之间: 外显子 2 和 4 是常见的, 外显子 3 偶尔发生; 而 MODY 患者中检测到基因 HNF-1 $\beta$  异常的占 9.7%, 肾结构异常 (RSA) 占 21.4%, RSA 合并 MODY 为 41.2%. 在 HNF-1 $\beta$  的 67 个突变中, 有 45 个突变是家系所特有的, 而 33% (22/67) 突变至少在 2 个家系中出现; 移码突变没有复发, 而错义突变、无义突变和重组突变的复发率分别为 46.4% (13/28)、50.0% (5/10) 和 42.9% (3/7). 在 5 个家系中, 最常见的突变密码为 S148 和 R295, 而最常见的突变类型是 S148L 及 G492S, 在 4 个家系中均能检测到.

导致 MODY6 的神经分化因子 -1/ $\beta$  细胞 E 盒反式激活因子 2 (NeuroD1/BETA2) 基因是转录因子 bHLH (basic Helix-Loop-Helix) 家族的组织特异性成员之一, 亦是胰岛素基因转录的重要调控因子, 在胰岛、脑及小肠表达. 在 Horikawa Y 等<sup>[15]</sup>研究中发现, 敲除 NeuroD1/BETA2 基因的动物中  $\beta$  细胞形态异常, 并且发生 DM 而死于围产期. 遗传分析发现该基因的突变 R111L 和 His206fsC 均能引起 DM 的发生, 而临床研究表明 MODY6 患者易发生 DM 并发症. Gu C 等<sup>[16]</sup>研究表明 NeuroD1 在胰腺内分泌活动中至关重要, 在小鼠上敲除胰岛  $\beta$  细胞中的 NeuroD1, 发现这些小鼠表现出严重的葡萄糖耐受不良. 胰岛  $\beta$  细胞 NeuroD1 缺乏导致血糖控制不佳, 其表现的血糖代谢类似于未成熟的  $\beta$  细胞, 增加了糖酵解基因以及乳酸脱氢酶 (LDHA) 的表达, 以及基础胰岛素的分泌和氧气的消耗. 此外, 胰岛细胞的 NeuroD1 突变可使介导胰岛素分泌的 K(ATP)通道受损. 所以 NeuroD1 对  $\beta$  细胞的成熟很重要, 同时反应了 NeuroD1 在胰岛  $\beta$  细胞对血糖的功能反应上的重要性.

Liu L<sup>[17]</sup>等发现中国 1 位 27 岁的糖尿病患者 (父母均为糖尿病) 携带 NeuroD1/BETA2 基因的一个新的错义突变 Ser159Pro, 其为杂合子, 它的出现导致父系家族中有 4/5 的携带者患糖尿病. 而除

了先证者, 这家族中其他有 Ser159Pro 突变的成员都是在 50 岁后诊断. 相对于野生型, 此基因的突变导致胰岛素基因的活性下降 25%, 表明在糖尿病遗传的家系中, NeuroD1/BETA2 中的 Ser159Pro 突变可能引起 MODY6 的发生.

## 2 MODY7-KLF11

KLF 基因家族是高度保守的转录因子, 其家族成员的共同结构特点为羧基末端高度保守的 3 个串联 C2H2 锌指结构, 是由 2 个组氨酸残基和 2 个半胱氨酸构成<sup>[18,19]</sup>. 而特异蛋白类 Krüppel 转录因子 11 (SP/Krüppel-like (SP/KLF) transcription factor 11, KLF11) 是其新近发现的家族成员之一, 亦称为 FKLF 或 TIEG2, 存在于多个物种中, 定位于人染色体 2p25, 由 3 个内含子和 4 个外显子组成, 全长 11.5kb, 分子量为 74 kD, 编码 512 个氨基酸. 研究发现 KLF11 基因的突变 (Q62R, T220M, 或 A347S) 会降低  $\beta$  细胞的功能, 导致的 MODY7 发生.

而作为 MODY4 的同源转录因子, 胰腺十二指肠同源框 -1 (PDX1), 在胰腺中调控胚胎的器官形成和成人胰岛  $\beta$  细胞的活动. 在 PDX1 基因的保守区 II (胰岛  $\beta$  细胞富集表达的控制区) 中, KLF11 通过作用于两个进化保守的 GC 富集区 [GC1 (-2061/-2055), GC2 (-2036/-2027)], 调控 PDX1 基因在胰岛  $\beta$  细胞内的转录. 在染色质免疫沉淀反应 (ChIP) 分析中, KLF11 特异地结合到 PDX1 基因的保守区 II, 而且如果阻止他们的结合, 则会使  $\beta$  细胞系中 PDX1 介导的报告基因的活动终止. 另外, KLF11 还可以通过锌指结构域和激活剂 p300 的相互作用, 调控 PDX1 的活动. 这两个基因呈一个分层调控的趋势, 说明 MODY 基因的调控是相当复杂的. 而且 KLF11 像其他 MODY 相关的调控因子一样, 与共激活剂 p300 相互作用, 也说明了该激活剂在 2 型 DM 染色质结合中起着关键作用<sup>[18]</sup>.

## 3 MODY8-CEL

MODY8 是 Raeder 等<sup>[20]</sup>首次提出的由羧基酯脂肪酶基因 (carboxyl ester lipase gene, CEL) 突变引起的胰腺外分泌功能紊乱糖尿病, 研究发现突变的酶不稳定, 且其分泌功能较低. 此基因主要存在于胰腺腺泡及哺乳期乳腺中, 是控制胰腺内外分泌功能的重要基因<sup>[21]</sup>. 在胆固醇及脂溶性维生素水解及吸收中起重要作用<sup>[22]</sup>. CEL 基因大小为 10 kb, 含

11 个外显子, 在末端外显子中有 33 bp 重复序列出现. Torsvik J 等<sup>[23]</sup>在一位丹麦患者身上发现了 CEL 一个短的、新的等位基因, 仅包括 3 个数目可变的串联重复序列 (正常为 7-23 个), 在患者家系中, 有 6/7 的基因携带者受到影响, 说明这种等位基因与糖尿病或糖耐量受损者有直接关系. 另外, 研究人员在 HEK293 细胞中过度表达 CEL-WT (野生型) 和 CEL-MUT (基因突变型) 蛋白, 同时检测 2 种蛋白变化时的生物合成、糖基化、分泌物等, 发现 CEL 中的 c.1686delT 移码突变导致糖尿病发生. 因为带电残基的改变 (17Asp/5 Glu > 19 Arg), PI 芯片发现串联重复序列的 pH 值从 WT 的 3.3 至 MUT11.8, 提出 CEL-MODY 是一种蛋白质错误折叠引起的疾病, 由胰腺组织中的突变蛋白所致的<sup>[21]</sup>.

#### 4 Mody9-PAX4

配对同源结构域转录因子 - 4 (Paired-homeodomain transcription factor 4, PAX4), 主要在胰岛细胞中表达, 且在胰岛  $\beta$  细胞分化中发挥重要的调控作用. 谱系示踪技术证实, 含有 PAX4 重组基因启动子的小鼠可以产生更多的胰岛内分泌细胞. 基因打靶技术也提示, PAX4 的缺乏可以导致胰岛  $\beta$  细胞成熟障碍和胰岛  $\alpha$  细胞的大量增加, PAX4 的缺乏可以促使成  $\beta$  细胞向  $\alpha$  细胞转化. 而 PAX4 基因敲除的大鼠其  $\beta$  细胞分化和增殖受阻.

在日本由 wakako Jo 等<sup>[24]</sup>在 MODY 患者中发现了 PAX4 基因突变. 1 个多尿、多饮的 15 岁非肥胖糖尿病男性患者表现出非常高的空腹血糖, 且患者血清中胰岛细胞抗体和谷氨酸脱羧酶抗体是阴性的, 而患者父亲已诊断有 30 a 的 2 型 DM 病史. 在分析 MODY 的几个候选基因中, 证实了在患者及其父亲中的 PAX4 基因中的 3 号外显子的 39 个碱基的缺失 (c.374-412 del39), 并被定义为 MODY9. 此突变引起 3 个外显子的缺失, 从而引起移码突变, 导致在外显子 5 提早产生终止密码子. PAX4 的突变导致与靶基因密切相关的同源结构域中的一部分缺失, 使转录受体功能损伤. 然而荧光素分析揭示了 PAX4 突变不能反映胰岛素和胰高血糖素基因启动子的活性, 不同于能表达活性的野生型 PAX4. 泰国对 PAX4 基因的研究表明 R164W 及 IVS7-1G > A 的多态性可以加重 MODY 的临床表现, 并且 PAX4 基因 R192H 的多态性与 MODY 的初发年龄相关<sup>[25]</sup>.

#### 5 MODY10-INS

MODY10 主要由 INS 基因突变所致, 此基因主要位于人染色体 11p15.5, 是直接编码胰岛素蛋白的基因, 它的突变往往会引起严重的代谢疾病. 胰岛素降低血糖浓度, 可增加细胞对单糖、氨基酸和脂肪酸的渗透性, 在肝脏中加速糖酵解、戊糖磷酸循环和糖原的合成. 在研究胰岛素抗炎作用时, 发现胰岛素不仅有降低血糖的作用, 还有强烈的急性抗炎效应, 包括减少核内转录因子 kappaB (NFkappaB)、活性氧 (ROS)、P47 (phox) 亚单位、可溶性细胞间粘附分子 1 (sICAM-1)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 及纤溶酶原激活物抑制剂 1 (PAI-1) 的生成. 从长远意义来看, 胰岛素同糖皮质激素一样, 具有潜在的抗动脉粥样硬化作用<sup>[26]</sup>. Molven 等人通过对 MODY 和自身免疫缺失的 1 型 DM 人群研究, 发现 INS 基因的突变 (R46Q) 与 MODY 相关, 而该基因的突变 (R55C) 与自身免疫缺失的 1 型 DM 相关<sup>[27]</sup>.

#### 6 MODY11-BLK

众所周知, 酪氨酸蛋白激酶 (B lymphoid tyrosine kinase, BLK) 是 1995 年 Drebin 等<sup>[28]</sup>发现的由 BLK 基因编码的淋巴细胞激酶, 定位于人染色体 8p23-p22, 主要作用于胰岛 MIN6  $\beta$  细胞. BLK 基因是原癌基因 SRC (Schmidt-Ruppin A-2) 家族的成员之一, 在 B 淋巴细胞中优先表达<sup>[29]</sup>. 通过上调转录因子 PDX 和 Nkx6.1 以加强合成和分泌胰岛素, 从而控制血糖<sup>[30]</sup>, 而该基因突变 A71T 则导致其作用减弱. 同时 BLK 基因对  $\beta$  细胞功能的调控机制还不是很清楚, 但它的缺陷可能导致 DM 的进一步发展.

#### 7 MODY12-ABCC8

MODY12 是由 ATP 结合盒转运子亚家族成员 8 (ATP-Binding Cassette, Sub-Family C (CFTR/MRP), Member 8, ABCC8) 基因突变所致, 此基因编码胰岛  $\beta$  细胞内 ATP 敏感性钾通道型 (KATP) 中磺脲类药物受体 1 (SUR1) 亚单位. 无活性的 ABCC8 基因突变能引起先天性高胰岛素血症 (congenital hyperinsulinism, CHI), 有活性的 ABCC8 基因突变引起暂时性新生儿糖尿病 (transient neonatal diabetes, TNDM) 或者永久性新生儿糖尿病 (permanent neonatal diabetes,

PNDM)。而 ABCC8 基因突变的 MODY 患者的临床特征可与 MODY1/3 相似,且均能以磺脲类药物治疗。

Bowman 等<sup>[11]</sup>通过对 85 例对磺脲类药物敏感的患者 (BMI <30 kg/m<sup>2</sup>, 无新生儿糖尿病家族史) 检查 ABCC8 基因序列,发现有 7 例存在 ABCC8 基因突变,共有 4 个新的基因突变位点,分别是: E100K、G214R、Q485R 和 N1245D。在这 7 例患者中,除了 2 例大于 25 岁和 1 例无糖尿病家族史外,有 4 例符合 MODY 的标准,研究证实了 ABCC8 基因突变导致 MODY12 的发生。

鉴于 ABCC8 基因突变的 MODY 患者的临床特征可与 MODY1/3 相似,因此在类似临床特征出现时,如果 MODY1 和 3 基因检测为阴性,应该考虑 ABCC8 的检测,以保证这些患者得到最理想的临床治疗。

## 8 MODY13- KCNJ11

Bonnefond A 等<sup>[12]</sup>人采用高通量基因分型和连锁遗传分析的全外显子组测序 (whole-exome sequencing, WES),证实了第 13 号 MODY 基因 KCNJ11 的存在。该基因的突变 (Glu227Lys) 是法国 MODY 家系的致因突变,影响 KCNJ11 基因的功能发挥。KCNJ11 编码成孔亚基 KIR6.2, 此亚基位于胰腺 β 细胞依赖 ATP 的 K 离子 (K-ATP) 通道中。该异形八聚体的 K-ATP 通道包含 4 个 KIR6.2 亚基及 4 个磺脲类受体亚基 (此基因由 ABCC8 编码),把细胞营养代谢和膜电活动联系起来,这同时反应了 β 细胞的功能状态,因此在胰岛素分泌活动中起重要地位。由于基因包含了 4 个磺脲类的受体,因此患者对磺脲类口服药敏感。新生儿糖尿病患者中约 35% 在 KCNJ11 或 ABCC8 中也存在突变,大部分新生儿糖尿病都携带此基因突变,因此新生儿糖尿病患者由胰岛素治疗转为磺脲类降糖治疗也有效。

2013 年 Liu L 等<sup>[13]</sup>在中国的 3 个 2 型糖尿病早发患者中发现 KCNJ11 基因新的突变, R27H、R192H、S116F117del。其中 R27H 或 R192H 的突变显著降低了钾离子通道 Kir6.2 蛋白的 ATP 通道的敏感性 (E23K>R27H>C42R>R192H>R201H),而在体外 S116F117del 功能缺失的情况下未检测到 ATP 敏感性钾通道电流,这是由于 S116F117del 通道的形状是扁平的。同时提出 R27H 或 R192H 携带者停止胰岛素,改用磺脲类能得到很好的血糖控制,而对于 S116F117del 携带者继续或改用胰岛

素能得到同样效果。

随着科学技术的发展, MODY 越来越受到重视。由于 MODY 的诊断用基因检测最准确,但非常昂贵,而且费钱费时,因此常规筛查一般不做,最终导致诊断率极低,而被误诊为 1 型或 2 型糖尿病患者较高。ShieldsBM 等<sup>[13]</sup>的研究提示,在英国 80% 的 MODY 患者被误诊或不能确切诊断,继而导致治疗方案错误。且研究表明已经被确诊的突变基因,在小儿的突变率甚至比成年人高<sup>[14]</sup>。因此 MODY 的正确诊断迫在眉睫。

回顾人类研究 MODY 的历史,欧美的报道更多,亚洲国家中,在已知 MODY 基因中,只有 15% 的突变已经确认。在中国人 MODY 中 MODY1-6 的患病率小于 5%。亚洲人种到底是患病率低还是未检测出,其中 80% 以上的致病基因 (MODY-X 基因) 还未阐明,与欧美人群先比有明显的种族特异性。需要规范化的深入研究,探讨亚洲人的 MODY 特点和个体化治疗。

## [参考文献]

- [1] VAXILLAIRE M, FROGUEL P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes [J]. *Endocrine reviews*, 2008, 29 (3): 254 - 264.
- [2] CHANDRA V, HUANG P, POTLURI N, et al. Multidomain integration in the structure of the HNF-4α nuclear receptor complex [J]. *Nature*, 2013, 495 (7441): 394 - 398.
- [3] LECLERC I, LENZNER C, GOURDON L, et al. Hepatocyte nuclear factor-4α involved in type 1 maturity-onset diabetes of the young is a novel target of AMP-activated protein kinase [J]. *Diabetes*, 2001, 50(7): 1515 - 1521.
- [4] TAGHAVI S M, FATEMI S S, RAFATPANAH H, et al. Mutations in the coding regions of the hepatocyte nuclear factor 4 alpha in Iranian families with maturity onset diabetes of the young [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 10 (8): 63.
- [5] OSBAK K K, COLCLOUGH K, SAINT-MARTIN C, et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(11): 1512 - 1526.
- [6] SHEN Y, CAI M, LIANG H, et al. Insight into the biochemical characteristics of a novel glucokinase gene mutation [J]. *Human genetics*, 2011, 129(3): 231 - 238.
- [7] SPEGEL P, EKHOLOM 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.
- [8] WILLSON J S B, GODWIN T D, WIGGINS G A R, et al. Primary hepatocellular neoplasms in a MODY3 family with a novel HNF1A germline mutation [J]. *Journal of*

- Hepatology, 2013, 59(4):904 – 907.
- [9] JEANNOT E, MELLOOTTEE L, BIOULAC-SAGE P, et al. Spectrum of HNF1A somatic mutations in hepatocellular adenoma differs from that in patients with MODY3 and suggests genotoxic damage [J]. Diabetes, 2010, 59(7): 1 836 – 1 844.
- [10] REZNIK Y, DAO T, COUTANT R, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(3):1 476 – 1 480.
- [11] LIM D M, HUH N, PARK K Y. Hepatocyte nuclear factor 1-alpha mutation in normal glucose-tolerant subjects and early-onset type 2 diabetic patients [J]. The Korean Journal of Internal Medicine, 2008, 23(4): 165 – 169.
- [12] FAJANS S S, BELL G I, PAZ V P, et al. Obesity and hyperinsulinemia in a family with pancreatic agenesis and MODY caused by the IPF1 mutation Pro63fsX60 [J]. Transl Res, 2010, 156(1):7 – 14.
- [13] SHIELDS B M, HICKS S, SHEPHERD M H, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing [J]. Diabetologia, 2010, 53(12):2 504 – 2 508.
- [14] CHEN Y, GAO Q, ZHAO X, et al. Systematic review of T-CF2 anomalies in renal cysts and diabetes syndrome/maturity onset diabetes of the young type 5 [J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(22):3 326 – 3 333.
- [15] HORIKAWA Y, HORIKAWA Y, COX N J, et al. Beta-cell transcription factors and diabetes: no evidence for diabetes-associated mutations in the gene encoding the basic helix-loop-helix transcription factor neurogenic differentiation 4 (NEUROD4) in Japanese patients with MODY [J]. Diabetes, 2000, 49(11):1 955 – 1 957.
- [16] GU C, STEIN G H, PAN N, et al. Pancreatic  $\beta$  cells require NeuroD to achieve and maintain functional maturity [J]. Cell Metabolism, 2010, 11(4):298 – 310.
- [17] LIU L, FURUTA H, MINAMI A, et al. A novel mutation, Ser159Pro in the NeuroD1/BETA2 gene contributes to the development of diabetes in a Chinese potential MODY family [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2007, 303(1-2):115 – 120.
- [18] FERNANDEZ-ZAPICO M E, VAN VELKINBURGH J C, GUTIERREZ-AGUILAR R, et al. MODY7 gene, KLF11, is a novel p300-dependent regulator of Pdx-1 (MODY4) transcription in pancreatic islet  $\beta$  cells [J]. Journal of Biological Chemistry, 2009, 284(52): 36 482 – 36 490.
- [19] SPITTAU B, KRIEGLSTEIN K. Klf10 and Klf11 as mediators of TGF- $\beta$  superfamily signaling [J]. Cell and Tissue Research, 2012, 347(1):65 – 72.
- [20] RDERH, JOHANSSONS, HOLMPLI, et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction [J]. Nature Genetics, 2005, 38(1): 54 – 62.
- [21] JOHANSSON B B, TORSVIK J, BJRKHAUG L, et al. Diabetes and pancreatic exocrine dysfunction due to mutations in the carboxyl ester lipase gene-maturity onset diabetes of the young (CEL-MODY) A PROTEIN MISFOLDING DISEASE [J]. Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(40):34 593 – 34 605.
- [22] LOMBARDO D, GUY O. Studies on the substrate specificity of a carboxyl ester hydrolase from human pancreatic juice. II. Action on cholesterol esters and lipid-soluble vitamin esters [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Enzymology, 1980, 611(1):147 – 155.
- [23] TORSVIK J, JOHANSSON S, JOHANSEN A, et al. Mutations in the VNTR of the carboxyl-ester lipase gene (CEL) are a rare cause of monogenic diabetes [J]. Human Genetics, 2010, 127(1):55 – 64.
- [24] JO W, ENDO M, ISHIZU K, et al. A novel PAX4 mutation in a Japanese patient with maturity-onset diabetes of the young [J]. The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2011, 223(2):113 – 118.
- [25] PLENGVIDHYA N, KOOPTIWUT S, SONGTAWEE N, et al. PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young [J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007, 92(7):2 821 – 2 826.
- [26] DANDONA P, ALJADA A, MOHANTY P, et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects:evidence for an anti-inflammatory effect [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001, 86(7):3 257 – 3 265.
- [27] MOLVEN A, RINGDAL M, NORDB A M, et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes [J]. Diabetes, 2008, 57(4): 1 131 – 1 135.
- [28] DREBIN J A, HARTZELL S W, GRIFFIN C, et al. Molecular cloning and chromosomal localization of the human homologue of a B-lymphocyte specific protein tyrosine kinase (blk) [J]. Oncogene, 1995, 10(3):477.
- [29] DYMECKI S, NIEDERHUBER J, DESIDERIO S, et al. Specific expression of a novel tyrosine kinase gene, blk, in b lymphoid cells [J]. Science, 1990, 247(4 940): 332 – 336.
- [30] BOROWIEC M, LIEW C W, THOMPSON R, et al. Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and  $\beta$ -cell dysfunction [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009, 106(34): 14 460 – 14 465.
- [31] BOWMAN P, FLANAGAN S E, EDGHILL E L, et al. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY [J]. Diabetologia, 2012, 55(1):123 – 127.
- [32] 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): e37 423.
- [33] LIU L, NAGASHIMA K, YASUDA T, et al. Mutations in KCNJ11 are associated with the development of autosomal dominant, early-onset type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2013, 56(12):2 609 – 2 618.
- [34] YORIFUJI T, FUJIMARU R, HOSOKAWA Y, et al. Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY-type diabetes mellitus [J]. Pediatric Diabetes, 2012, 13(1): 26 – 32.