



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.004

· 综述与讲座 ·

新生儿糖尿病的研究进展

王冬梅 程明 曹冰燕

[摘要] 新生儿糖尿病是一种罕见的单基因糖尿病,是指出生后 6 个月内发生的糖尿病。近年来,国内外研究报道的致病变异已有 20 余种,临床表型复杂多样,不同基因变异亚型的治疗策略不尽相同。了解并及早识别新生儿糖尿病的基因变异亚型对其治疗和预后具有重要意义。

[关键词] 新生儿糖尿病; 暂时性新生儿糖尿病; 永久性新生儿糖尿病; 致病基因; 早期诊断

[中图分类号] R587.1**[文献标识码]** A

新生儿糖尿病(NDM)是指出生后 6 个月内发生的糖尿病,极少数患儿在出生后 1 年内确诊^[1]。NDM 极为罕见,活产婴儿中的发病率约为 1/40 万~1/10 万,但在某些近亲结婚率高的国家和地区,尤其是中东地区,发病率更高^[2]。我国目前尚无 NDM 流行病学调查数据^[3-5]。依据患儿临床结局可将其分为暂时性新生儿糖尿病(TNDM)和永久性新生儿糖尿病(PNDM)^[6],其中 TNDM 可在治疗 12 周后进入缓解期,而 PNDM 则终身无法缓解^[7-8]。NDM 患儿 1 型糖尿病自身抗体通常为阴性,其发病与遗传因素密切相关,且与青少年发病的成人型糖尿病同为单基因糖尿病最常见的类型;其中有 10% 的患儿 NDM 仅作为临床综合征的表型之一,如 Wolcott-Rallison 综合征与发育迟缓、癫痫和新生儿糖尿病(DEND)综合征。一项纳入 1 000 余患者的 NDM 队列研究显示,约 80% 患儿有明确的基因变异,其中 40% 为 ATP 敏感性钾(K_{ATP})通道基因变异^[9]。随着基因检测技术不断进步,目前已经发现了 20 多种 NDM 基因变异亚型^[3,4,8],各临床亚型治疗和预后异质性较大,因此及早进行基因检测并精准诊断是 NDM 患儿临床个体化管理的关键。

一、TNDM

约 50% 的 NDM 为 TNDM,常在出生后几天~几周内发病,最常见的临床亚型为染色体 6q24 区印记异

常(约占 70%),即因 *PLAGL1* (又名 *ZAC*) 和 *HYMAI* 两个印记基因过度表达,影响胰腺发育,从而导致 TNDM。印记基因过度表达原因主要有 3 个:父源单亲二倍体、父源 6q24 染色体等位基因重复及母源基因甲基化缺陷^[8,10]。除最常见的 6q24 区印记异常外,约 26% 的 TNDM 亚型为 *ABCC8* 或 *KCNJ11* 基因激活变异,多数为自发来源杂合致病,少数为常染色体显性遗传^[8,10]。*ABCC8* 或 *KCNJ11* 分别编码 K_{ATP} 通道的 SUR1 和 Kir6.2 亚单位,在生理情况下,血糖升高时胰岛 β 细胞内 ATP/ADP 比值升高, K_{ATP} 通道关闭,细胞膜去极化,电压门控 Ca^{2+} 通道开放,胰岛素释放;而上述基因激活变异会导致胰岛 β 细胞中 ATP 依赖性 K_{ATP} 通道无法正常关闭,从而影响细胞膜去极化和 Ca^{2+} 内流,葡萄糖刺激的胰岛素释放减少,进而导致 K_{ATP} 通道基因相关性 NDM,而 *ABCC8* 或 *KCNJ11* 基因失活变异则可能导致胰岛素释放增多而出现高胰岛素性低血糖^[10]。此外,*INS*、*HNF1B* 基因变异也可引起 TNDM^[1]。

1.6q24 相关 TNDM:6q24 相关 TNDM 临床多表现为严重的宫内发育迟缓,出生后 1 周内(平均年龄 4 天)出现严重的、非酮症性高血糖,部分患儿可合并巨舌、脐疝、面部畸形、先天性肾脏病、先天性心脏病、甲状腺功能减退、多指短指异常等^[10]。6q24 相关 TNDM 通常需要使用胰岛素治疗,其用量较 PNDM 少,治疗 3 个月左右可缓解。近年来,磺脲类药物治疗 6q24 相关 TNDM 的研究结果相继发表,部分患儿可成功由胰岛素治疗调整为使用磺脲类药物单药治疗,其 TNDM 中位缓解时间较使用胰岛素治疗更短^[11]。由于胰岛 β 细胞功能障碍,大部分患儿在青春期后出现糖尿病复发,以胰岛素分泌不足为特征,需要使用磺脲类药物治疗,6q24 相关 TNDM 伴胰岛素抵抗的患者报道极少,

基金项目:国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究(2016YFC1305304);北京市医院管理局重点医学专业发展计划(ZYLX201821)

作者单位:100000 北京,国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢科

通讯作者:曹冰燕,E-mail:caoby1982@163.com

使用二甲双胍治疗有效^[8,12]。6q24 相关 TNDM 缓解期最常见并发症为低血糖,既往文献报道低血糖发生率约为 14%,可表现为无症状性低血糖,也可表现为乏力、发抖等症状,部分患儿需要使用二氮嗪治疗,其发病机制可能与胰岛素分泌增加有关^[13-14]。6q24 相关 TNDM 胰岛 β 细胞功能随时间发生变化,缓解初期呈上升趋势,缓解后期呈下降趋势^[14]。此外,6q24 区印记异常并不一定表现为 TNDM。6q24 区印记异常还可出现不能缓解的 NDM,我们团队发现 1 例父源单亲二倍体的 6q24 区印记异常患儿出生后 1 天即出现高血糖,但该患儿随访至 5.5 岁时仍依赖胰岛素控制血糖,考虑为 PNDM^[15]。另有 Yorifuji 等^[16]发现 3 例 6q24 区印记异常的小于胎龄儿,出生后无新生儿期高血糖病史,并在青春期前后诊断为非自身免疫性糖尿病,提示 6q24 区印记异常可能有不完全外显的特征。这可能解释早发非自身免疫性糖尿病的遗传背景,尤其是小于胎龄儿,具体机制有待进一步研究。

2. K_{ATP} 通道基因相关性 TNDM: K_{ATP} 通道基因突变可致 TNDM, K_{ATP} 通道对 ATP 的敏感性轻度降低时可表现为晚发性 TNDM,在影响更小的情况下会导致空腹血糖受损、葡萄糖耐量受损或妊娠期糖尿病^[8]。 K_{ATP} 通道基因相关性 TNDM 临床表现与 6q24 相关 TNDM 相似,但后者患儿出生体重更低,起病时间更早^[3]。 K_{ATP} 通道基因相关性 TNDM 患儿发病中位年龄约为 4 周,中位缓解时间为 21.5 周,长于 6q24 相关 TNDM^[8]。绝大部分 K_{ATP} 通道基因相关性 TNDM 患儿使用磺脲类降糖药物治疗有效,少数患儿无药物干预也可自发缓解^[8]。

二、PNDM

PNDM 具有明显的遗传异质性,目前已知有 20 多种基因变异可致 PNDM,包括 *KCNJ11*、*ABCC8*、*FOXP3*、葡萄糖激酶(*GCK*)、*PDX1*、*PTF1A*、*EIF2AK3*、*SLC2A2*、*GATA4*、*GATA6*、*SLC19A2*、*WFS1*、*NEUROD1*、*NEUROG3*、*RFX6*、*WFS1*、*NKX2-2*、*MXN1*、*IER3IP1*、*INS*、*GLIS3*、*STAT3*、*DUT*、*CISD2*、*HAND*、*GLUT1* 及线粒体 DNA 等^[2,17-18]。其中最常见的遗传亚型为 *KCNJ11*、*ABCC8* 和 *INS* 杂合变异,前两者即 K_{ATP} 通道变异,约占 NDM 总数的 50%;仍有 20% 的患者不能用已知的基因变异解释遗传背景^[2,17]。在某些血缘关系较近的社会群体中,*EIF2AK3*、*INS* 和 *GCK* 基因亚型可能占比较多,如一项埃及单中心队列研究结果提示,最常见的 PNDM 基因亚型为 *EIF2AK3*、*INS* 和 K_{ATP} 通道基因变异^[17]。另一项土耳其东南部地区的研究显示,*GCK* 和 *EIF2AK3* 为最常见的 PNDM 基因亚型^[2]。在治疗选

择上,使用磺脲类药物仅用于治疗 K_{ATP} 通道基因相关性 PNDM,其他基因亚型 PNDM 需终生使用胰岛素治疗^[1]。

1. K_{ATP} 通道基因相关性 PNDM: *KCNJ11* 基因激活变异是 PNDM 最常见的亚型,患儿常有宫内发育迟缓病史,糖尿病酮症发生率约为 30% ~ 75%,平均诊断年龄为 5 周龄^[19]。其中约 80% 患儿为自发变异,少数患儿为常染色体显性遗传杂合致病^[20]。

由于 K_{ATP} 通道亚单位不仅在胰岛 β 细胞中表达,在神经元细胞和肌肉细胞中也有表达,因此 *KCNJ11* 基因变异患儿可出现睡眠障碍、注意力缺陷多动障碍、生长发育迟缓、癫痫、肌无力等神经系统症状,少数患儿可出现发育迟缓、早发癫痫等严重神经-肌肉系统发育异常,即 DEND 综合征,神经系统表现的严重程度可能与磺脲类药物启用时间及基因变异位点相关,如 p. Val59Met 为最常见的 DEND 综合征相关位点^[19,21]。大量临床研究提示,90% *KCNJ11*-PNDM 可在急性期过后尽快由使用胰岛素治疗转变为大剂量使用磺脲类药物单药治疗(约为 2 型糖尿病推荐剂量的 2 ~ 10 倍,部分患儿可达 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 以上),使用磺脲类药物早期干预显著改善患儿神经系统症状^[19,21-24]。一项纳入 81 例 *KCNJ11*-PNDM 患者的国际多中心临床研究在经历 10 年的随访后发现,93% 的患者仍依赖磺脲类药物单药治疗,无严重低血糖事件或严重不良反应发生,其中 47% 合并中枢神经系统症状的患者在使用磺脲类药物治疗后症状明显改善^[21]。*ABCC8* 基因激活变异约占 PNDM 的 20%,临床表现和病程与 *KCNJ11*-PNDM 相似,但 *ABCC8*-PNDM 患儿的神经系统症状轻微而少见,多表现为学习困难、发育迟缓和注意缺陷多动障碍等;在治疗上,约 90% 以上 *ABCC8*-PNDM 可通过使用磺脲类药物维持血糖稳定且无严重低血糖事件和严重不良反应发生,有研究数据表明,*ABCC8*-PNDM 的药物用量较 *KCNJ11*-PNDM 更低^[23]。少数患儿不能及时转换为使用磺脲类药物治疗,可能与其携带基因变异严重而影响 K_{ATP} 通道功能有关,如 *KCNJ11*-PNDM 的 p. Gly334Asp 和 p. Cys166Tyr^[22]。既往病例报道显示,p. Gly334Asp 基因突变患儿予高剂量磺脲类药物($1.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)干预前后,患者 C 肽水平未见明显改善^[25]。总体而言, K_{ATP} 通道基因相关性 PNDM 长期使用磺脲类药物安全、有效,患儿及早明确基因诊断对其精准治疗和预后改善尤为重要。

2. *INS*-PNDM: *INS* 基因变异也是 PNDM 的次常见亚型,占比约为 10%^[9,26]。*INS* 位于第 11 号染色体短臂(11p15.5),编码 110 个氨基酸构成的胰岛素前体(前胰岛素原),胰岛素的生物合成开始于前胰岛素原

从细胞质转运到内质网,前胰岛素原去除信号肽为胰岛素原,只有正确折叠的胰岛素原分子才能运输到高尔基体,并通过切割 C 肽转化为成熟的胰岛素从而发挥生物学功能。当 *INS* 基因变异时导致胰岛素原合成异常或错误折叠,堆积在内质网中形成内质网应激,引起胰岛 β 细胞凋亡,导致 PNDM、青少年发病的成人型糖尿病 10 型或高前胰岛素血症^[26-27]。*INS*-PNDM 部分患儿为新发变异,遗传模式可为常染色体显性遗传,少数为常染色体隐性遗传^[28]。这些患者表现为严重宫内发育迟缓,出生体重小于第一百分位,可能与宫内及产后严重胰岛素缺乏相关,多数患者在 6 月龄前诊断(中位诊断年龄约为 10 周),但也有接近 1 岁甚至是幼儿期诊断的病例报道,此类患者 30% 为酮症酸中毒起病,有时候难以与早发型 1 型糖尿病相鉴别^[29]。在治疗上,使用胰岛素终生治疗是必要的^[26]。

3. *GCK*-PNDM: *GCK* 是己糖激酶四大家族之一,可使葡萄糖磷酸化为 6-磷酸葡萄糖,是葡萄糖进入细胞内代谢的第一个关键酶和限速酶。在生理葡萄糖下(4 ~ 15 mmol/L),*GCK* 动力学允许 β 细胞依据葡萄糖水平调节磷酸化速率,又被称为胰岛 β 细胞的葡萄糖感受器,在胰岛素分泌调节中起到至关重要的作用^[30]。因此 *GCK* 不同变异类型可导致高血糖或低血糖两种截然相反的表型^[30]。*GCK* 杂合失活变异导致青少年发病的成人型 2 型糖尿病,为常染色体显性遗传,临床表现较轻,主要为空腹血糖高^[31];*GCK* 杂合激活变异可导致高胰岛素性低血糖,使用二氮嗪治疗有效率高,极少数需要采用胰腺次全切除术干预^[32],而 *GCK* 双等位基因变异导致 PNDM,呈自发变异或常染色体隐性遗传^[30]。我们团队发表的一篇纳入 25 例 NDM 患儿的临床研究中未鉴定出 *GCK* 亚型,相似的结果出现在重庆医科大学附属儿童医院研究中,说明 *GCK*-PNDM 确实在我国儿童中较少见,但在土耳其等近亲结婚率较高的国家较为常见^[2,7,33]。

4. *EIF2AK3*-PNDM: 在近亲结婚的家系中,*EIF2AK3* 基因纯合变异患儿导致的 Wolcott-Rallison 综合征也是常见的 PNDM 亚型。*EIF2AK3* 基因编码真核转录起始因子 eIF-2 α 激酶(PERK),其在未折叠蛋白反应的翻译控制中起关键作用。PERK 缺乏导致胰腺、骨骼等 *EIF2AK3* 基因高表达组织凋亡,从而导致糖尿病和骨骼发育异常^[17]。临床随访研究发现胰腺发育不良、复发性肝功能损害和骨骼发育不良为影响患儿预后的重要因素^[2,17]。Wolcott-Rallison 综合征患者病程中可出现轻度转氨酶升高,严重者可进展为致死性肝功能衰竭,骨骼发育问题常在 1 ~ 2 岁时发现,可能在随访过程中逐渐加重^[2]。

5. 其他 PNDM 基因亚型:目前研究中已报道 20 余种基因变异亚型与 PNDM 发生相关,通过影响胰腺发育、胰岛 β 细胞的功能及对胰岛 β 细胞的破坏而致病^[1,17,34]。如 *GATA6* 和 *PDX1* 为胰腺发育的重要转录因子,任一基因变异均可导致不同程度胰腺发育不全,需终身使用胰岛素和胰酶补充治疗^[35],且 *GATA6* 基因变异还可能导致先天性心脏缺陷和胆道异常^[1,34-35]。*SLC2A2* 基因变异后续可进展为 Fanconi-Bickel 综合征,表现为肝功能异常、蛋白尿、生长落后、代谢性酸中毒等^[36],*SLC19A2* 基因变异可导致 Roger 综合征,表现为硫胺素反应性巨幼细胞性贫血、感音性耳聋等,FOXP3 基因变异可导致 IPEX 综合征,表现为自身免疫性肠炎、湿疹、自身免疫性甲状腺功能减退症及 IgE 升高^[6,34]。目前已知综合征型 NDM 致病基因包括 *FOXP3*、*PTF1A*、*GLIS3*、*NEUROD1*、*GATA6*、*RFX6*、*NEUROG3*、*EIF2AK3*、*SLC19A2*、*HNF1B*、*PAX6* 和 *WFS1*,随着下一代测序的不断发展,该基因列表将会不断扩大^[6,34]。

三、总结

NDM 是一种罕见的单基因遗传性疾病,致病基因及临床表现具有高度异质性。维持血糖稳定是 NDM 患儿生存和健康成长的关键,对 6 个月内甚至 1 年内出现血糖升高但糖尿病自身抗体为阴性的患儿均应进行及早的基因诊断,其对患儿的治疗和预后极为重要^[34,37]。尽管目前研究对 NDM 致病基因已有一定的了解,但仍然有许多问题亟待研究,基因变异引起 NDM 的机制尚不完全明确,对不同基因变异类型导致的 NDM 的临床表现、预后和治疗反应等方面的研究也需要深入开展。此外,使用磺脲类药物改善 K_{ATP} 通道基因相关性 PNDM 的确切疗效可能需要随机对照研究进一步明确,其潜在作用机制尚未完全清晰,需进一步的机制研究深入挖掘;TNDM 患儿自发缓解的机制目前也尚不清楚。未来的研究可逐步深入拓展,探讨更明晰的生理病理机制和更有效的治疗策略,以提高对 NDM 的认识和管理水平。

参 考 文 献

- [1] Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management [J]. Clin Perinatol, 2018, 45(1): 41-59.
- [2] Demirbilek 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-KATP channel mutations [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(6): 697-705.
- [3] Nicolaides NC, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou-Marketou N, et al. Emerging technologies in pediatrics: the paradigm of neonatal diabetes mellitus [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2020, 57(8): 522-531.

- [4] Greeley SA, Tucker SE, Naylor RN, et al. Neonatal diabetes mellitus: a model for personalized medicine[J]. Trends Endocrinol Metab, 2010, 21(8):464-472.
- [5] Rapini N, Delvecchio M, Mucciolo M, et al. The changing landscape of neonatal diabetes mellitus in Italy between 2003-2022[J]. J Clin Endocrinol Metab. [epub ahead print], 2024.
- [6] London S, De Franco E, Elias-Assad G, et al. Case Report: Neonatal Diabetes Mellitus Caused by a Novel GLIS3 Mutation in Twins[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:673755.
- [7] Cao B, Gong C, Wu D, et al. Genetic Analysis and Follow-Up of 25 Neonatal Diabetes Mellitus Patients in China[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016:6314368.
- [8] Bonfanti R, Iafusco D, Rabbone I, et al. Differences between transient neonatal diabetes mellitus subtypes can guide diagnosis and therapy[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 184(4):575-585.
- [9] 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.
- [10] Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A, et al. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients[J]. Diabetologia, 2013, 56(4):758-762.
- [11] Garcin L, Kariyawasam D, Busiah K, et al. Successful off-label sulfonylurea treatment of neonatal diabetes mellitus due to chromosome 6 abnormalities[J]. Pediatr Diabetes, 2018, 19(4):663-669.
- [12] Uchida N, Ohnishi T, Kojima T, et al. Relapsing 6q24-related transient neonatal diabetes mellitus with insulin resistance: A case report[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2020, 29(4):179-182.
- [13] Flanagan SE, Mackay DJ, Greeley SA, et al. Hypoglycaemia following diabetes remission in patients with 6q24 methylation defects: expanding the clinical phenotype[J]. Diabetologia, 2013, 56(1):218-221.
- [14] Sato Y, Isojima T, Takamiya K, et al. Longitudinal Glycaemic Profiles during Remission in 6q24-Related Transient Neonatal Diabetes Mellitus[J]. Horm Res Paediatr, 2021, 94(5-6):229-234.
- [15] Cao BY, Gong CX, Wu D, et al. Permanent neonatal diabetes caused by abnormalities in chromosome 6q24[J]. Diabet Med, 2017, 34(12):1800-1804.
- [16] Yorifuji T, Matsubara K, Sakakibara A, et al. Abnormalities in chromosome 6q24 as a cause of early-onset, non-obese, non-autoimmune diabetes mellitus without history of neonatal diabetes[J]. Diabet Med, 2015, 32(7):963-967.
- [17] Laimon W, El-Ziny M, El-Hawary A, et al. Genetic and clinical heterogeneity of permanent neonatal diabetes mellitus: a single tertiary centre experience[J]. Acta Diabetol, 2021, 58(12):1689-1700.
- [18] Yahaya TO, Anyebe DA. Genes predisposing to neonatal diabetes mellitus and pathophysiology: Current findings[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2020, 13(4):543-553.
- [19] Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes[J]. N Engl J Med, 2004, 350(18):1838-1849.
- [20] Naylor RN, Greeley SA, Bell GI, et al. Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig, 2011, 2(3):158-169.
- [21] Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(8):637-646.
- [22] Letourneau LR, Greeley SAW. Precision Medicine: Long-Term Treatment with Sulfonylureas in Patients with Neonatal Diabetes Due to KCNJ11 Mutations[J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(8):52.
- [23] Bowman P, Mathews F, Barbetti F, et al. Long-term Follow-up of Glycemic and Neurological Outcomes in an International Series of Patients With Sulfonylurea-Treated ABCC8 Permanent Neonatal Diabetes[J]. Diabetes Care, 2021, 44(1):35-42.
- [24] Mancipopi V, Pozzi E, Zanetta S, et al. Case report: Better late than never, but sooner is better: switch from CSII to sulfonylureas in two patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 variants[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14:1143736.
- [25] Greeley SA, Zielinski MC, Poudel A, et al. Preservation of Reduced Numbers of Insulin-Positive Cells in Sulfonylurea-Unresponsive KCNJ11-Related Diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(1):1-5.
- [26] Ngoc CTB, Dung VC, De Franco E, et al. Genetic Etiology of Neonatal Diabetes Mellitus in Vietnamese Infants and Characteristics of Those With INS Gene Mutations[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:866573.
- [27] Zhang Y, Sui L, Du Q, et al. Permanent neonatal diabetes-causing insulin mutations have dominant negative effects on beta cell identity[J]. Mol Metab, 2024, 80:101879.
- [28] Letourneau LR, Carmody D, Wroblewski K, et al. Diabetes Presentation in Infancy: High Risk of Diabetic Ketoacidosis[J]. Diabetes Care, 2017, 40(10):e147-e148.
- [29] Osbak KK, 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.
- [30] Wang X, Lam SM, Cao M, et al. Localized increases in CEPT1 and ATGL elevate plasmalogen phosphatidylcholines in HDLs contributing to atheroprotective lipid profiles in hyperglycemic GCK-MODY[J]. Redox Biol, 2021, 40:101855.
- [31] Galcheva S, Demirbilek H, Al-Khawaga S, et al. The Genetic and Molecular Mechanisms of Congenital Hyperinsulinism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10:111.
- [32] Cao L, He Y, Huang Q, et al. Clinical features and partial proportional molecular genetics in neonatal diabetes mellitus: a retrospective analysis in southwestern China[J]. Endocrine, 2020, 69(1):53-62.
- [33] Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents[J]. Pediatr Diabetes, 2022, 23(8):1188-1211.
- [34] De Franco E, Shaw-Smith C, Flanagan SE, et al. GATA6 mutations cause a broad phenotypic spectrum of diabetes from pancreatic agenesis to adult-onset diabetes without exocrine insufficiency[J]. Diabetes, 2013, 62(3):993-997.
- [35] Sansbury FH, Flanagan SE, Houghton JA, et al. SLC2A2 mutations can cause neonatal diabetes, suggesting GLUT2 may have a role in human insulin secretion[J]. Diabetologia, 2012, 55(9):2381-2385.
- [36] Huang K, Liang L, Fu JF, et al. Permanent neonatal diabetes mellitus in China[J]. BMC Pediatr, 2014, 14:188.

(收稿日期:2024-06-24)

(本文编辑:李丹青)