

- 基因突变与原发肝癌的相关性研究[J].中国癌症防治杂志, 2017, 9(3): 181-185.
- [4] 屠敏.杭州地区乙型肝炎病毒基因型和P区耐药突变模式的相关性研究[J].中国卫生检验杂志, 2017, 27(16): 2366-2368.
- [5] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J].中华肝脏病杂志, 2019, 27(12): 938-961.
- [6] LIN S, SHANG TY, WANG MF, et al. Polycystic kidney and hepatic disease 1 gene mutations in von meyenburg complexes: case report[J]. World J Clin Cases, 2018, 6(9): 296-300.
- [7] 金芳, 钱福初, 李栋立. 隐匿性乙型肝炎患者病毒全长基因型分析[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2019, 46(3): 190-194.
- [8] 石光英, 郭新文, 谢敬东. HBV基因型、基因亚型及基因变异与原发肝癌的关系[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2018, 12(5): 268-272.
- [9] CHOGA WT, ANDERSON M, ZUMBIKA E, et al. Molecular characterization of hepatitis B virus in blood donors in Botswana [J]. Virus Genes, 2019, 55(1): 33-42.
- [10] 吴忱思, 吴建华, 赵乐, 等. HBVpreC/C区基因突变与原发肝癌预后的关系[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(6): 571-575.
- [11] QIAO Y, LU S, XU Z, et al. Additional N-glycosylation mutation in the major hydrophilic region of hepatitis B virus S gene is a risk indicator for hepatocellular carcinoma occurrence in patients with coexistence of HBsAg/anti-HBs [J]. Oncotarget, 2017, 8(37): 61719-61730.
- [12] 侯临平, 杨俊英, 郝华, 等. 临汾地区乙型肝炎病毒基因型分布及P区基因耐药突变研究[J/CD]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2017, 5(2): 107-109. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-5820.2017.02.010.
- [13] LI N, FAN X, WANG X, et al. Autophagy-related 5 gene rs510432 polymorphism is associated with hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. Immunol Invest, 2019, 48(4): 378-391.
- [14] 高万芹, 张勤, 朱琳, 等. 慢性乙型肝炎患者HBV基因型分析及对6种核苷类药物的耐药性[J]. 检验医学, 2019, 34(11): 994-997.
- [15] WANG C, YU S, ZHANG Y, et al. Viral quasispecies of hepatitis B virus in patients with YMDD mutation and lamivudine resistance may not predict the efficacy of lamivudine/adeфовir rescue therapy [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(4): 2473-2484.
- [16] 杨玉林, 刘梅. 济宁市CHB患者乙型肝炎病毒基因型特点及耐药性分析[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(9): 29-32.
- (收稿日期: 2021-09-27, 修回日期: 2021-11-06)

引用本文: 王淑琴, 高怡青, 朱磊, 等. 新生儿糖尿病6例病例特点及临床分析[J]. 安徽医药, 2023, 27(2): 280-284.
DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.02.015.



◇临床医学◇

新生儿糖尿病6例病例特点及临床分析

王淑琴^a, 高怡青^a, 朱磊^b, 侯梦^a, 刘金凤^c, 薛颖^a

作者单位: 徐州医科大学附属徐州儿童医院, ^a内分泌遗传代谢科, ^b重症医学科, ^c新生儿科,
江苏 徐州 221000

通信作者: 高怡青, 女, 副主任医师, 研究方向为儿童内分泌遗传代谢, Email: gaoyiqing0206@163.com

基金项目: 徐州市卫生健康委科技项目面上项目(XWKYHT20200033)

摘要: **目的** 总结6例新生儿糖尿病(neonatal diabetes mellitus, NDM)的临床特点及随访资料, 为临床诊疗提供参考。**方法** 对2013年2月至2021年6月就诊于徐州医科大学附属徐州儿童医院内分泌科6例NDM病儿的临床特征、诊疗经过等进行回顾性分析。**结果** 病儿诊断年龄范围为3~256 d, 随访时间范围为4.5~102.2个月。反应差起病3例, 发热感染起病3例。初诊时4例合并糖尿病酮症酸中毒, 1例合并糖尿病酮症。急性期胰岛素治疗血糖控制良好。5例行格列本脲经验性治疗, 4例有效, 1例无效停药, 经基因检测证实格列本脲治疗有效为KCNJ11基因突变, 其中1例基因突变为首次报道。4例使用格列本脲病儿随访至今血糖均控制良好, 1例随访至6月龄停格列本脲, 8岁复发后予胰岛素治疗。**结论** 格列本脲对KCNJ11基因突变NDM治疗有效, 长期随访安全。TNDM缓解后可出现复发, 复发后可予胰岛素治疗。

关键词: 新生儿糖尿病; 格列本脲; 临床特征; KCNJ11基因

Characteristics and clinical analysis of 6 cases of neonatal diabetes mellitus

WANG Shuqin^a, GAO Yiqing^a, ZHU Lei^b, HOU Meng^a, LIU Jinfeng^c, XUE Ying^a

Author Affiliation: ^aDepartment of Endocrinology, ^bDepartment of Intensive Care Unit, ^cDepartment of Neonatology, Xuzhou Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: **Objective** To summarize the clinical characteristics and follow-up data of 6 cases of neonatal diabetes mellitus (NDM), so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The clinical characteristics, diagnosis and treatment of 6 children with NDM in the Department of Endocrinology, Xuzhou Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from Febru-

ary 2013 to June 2021 were analyzed retrospectively. **Results** The age of diagnosis was 3-256 days and the follow-up was 4.5-102.2 months. There were 3 cases of poor response and 3 cases of fever infection. At the initial diagnosis, 4 cases had diabetic ketoacidosis and 1 cases had diabetic ketosis. Blood glucose was well controlled by insulin treatment in acute stage. Five cases were treated with glibenclamide empirically, 4 cases were effective and 1 case was ineffective. Gene test confirmed that the effective treatment of glibenclamide was KCNJ11 gene mutation, of which 1 gene mutation was reported for the first time. The blood glucose of 4 children treated with glibenclamide was well controlled since follow-up. One case stopped glibenclamide after follow-up to 6 months, relapsed at the age of 8 years and was treated with insulin. **Conclusion** Glibenclamide is effective in the treatment of NDM with KCNJ11 gene mutation. TNDM relapses after remission, and insulin treatment can be given after recurrence.

Key words: Neonatal diabetes mellitus; Glibenclamide; Clinical features; KCNJ11

新生儿糖尿病(neonatal diabetes mellitus, NDM)多在6月内发病,少数可发生于1岁前,病因以单基因突变为主^[1]。随着对NDM认识的提高,发病率上升,最近研究显示其发病率为1/9 000~1/160 000^[2]。NDM按病程分为永久性新生儿糖尿病(permanent neonatal diabetes mellitus, PNDM)和暂时性新生儿糖尿病(transient neonatal diabetes mellitus, TNDM),以NDM发病的综合征一般归类为PNDM。PNDM可伴有部分或完全的胰岛素缺乏,诊断时临床表现包括宫内生长迟缓、高血糖、糖尿、渗透性多尿、糖尿病酮症(diabetic ketosis, DK)、糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)等,目前已明确的基因突变包括ABCC8、GCK、INS、KCNJ11、PDX1等,病程因基因型不同而各不相同^[3]。TNDM一般在发病后18个月内缓解,染色体6q24差异性甲基化异常是TNDM常见病因^[4],约半数以上的TNDM在儿童期或青春期复发,复发后可予磺脲类药物或较小剂量的胰岛素治疗,优选治疗方案仍需进一步探讨^[5]。TNDM诊断时较少发生DKA,所需胰岛素治疗剂量低。此外,以NDM发病的综合征如Wolcott-Rallison综合征、IPEX综合征、Wolfram综合征等,对糖尿病治疗仍以胰岛素治疗为主,伴发症状不同预后亦不同。对于新生儿期起病的NDM很难直接诊断PNDM、TNDM,在随访过程中根据治疗情况而定。明确基因的致病性变异对于临床治疗重要,多数携带KCNJ11或ABCC8致病性变异的病人可使用磺脲类药物治疗。使用磺脲类药物治疗不仅可以改善血糖控制,亦可改善病儿的神经认知功能^[6-7]。本研究通过对6例NDM临床特点及随访情况进行分析,为临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年2月至2021年6月于徐州医科大学附属徐州儿童医院就诊的6例NDM为研究对象,收集临床资料进行分析。本研究已获得徐州医科大学附属徐州儿童医院医学伦理委员会批准(伦2021-06-01-K05)。

1.1.1 诊断标准 6月内婴儿持续高血糖(血浆葡萄糖

浓度150~200 mg/dL),同时排除应激、感染、药物等引起的一过性高血糖,对于1岁内发病经基因检测证实亦可诊断为NDM。

1.1.2 诊断和治疗方法 收集6例NDM患儿临床资料,包括:出生史、出生体质量、性别、C肽、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、抗胰岛细胞抗体(ICA)、抗胰岛素抗体(IAA)、抗谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、静脉血葡萄糖、血气分析、血电解质及尿酮等。6例患儿均住院治疗。合并糖尿病酮症酸中毒(DKA)或糖尿病酮症(DK)者采用补液及小剂量胰岛素纠酮体治疗。DKA、DK纠正后采用胰岛素皮下注射方案。5例患儿经用格列本脲口服替代治疗,用量从0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,1至2周内逐渐增加至0.8 mg·kg⁻¹·d⁻¹,同时逐渐减少胰岛素用量直至停用胰岛素。如停胰岛素后,格列本脲治疗可平稳控制血糖,提示治疗有效。如格列本脲增至0.8 mg·kg⁻¹·d⁻¹,仍不能减少胰岛素用量,提示格列本脲治疗无效。

C肽测定采用化学发光法(瑞士罗氏公司),ICA、IAA、GADA测定采用酶联免疫吸附试验(瑞士罗氏公司),HbA_{1c}测定采用高效液相色谱法。

基因检测方法:患儿近亲属知情同意后,根据徐州医科大学附属儿童医院基因检测相关流程,抽取血标本(病人及父母静脉血各2 mL)送至第三方进行检测。病例1、2、3、4、6均送至南京金域医学检验,病例5送至康圣环球海斯特。南京金域医学检验公司通过Ion-Torrent-PGM技术对新生儿糖尿病相关基因进行测序。康圣环球海斯特使用对应试剂盒提取样本DNA后,使用探针(GenCap)捕获相关候选基因进行高通量测序。

2 结果

2.1 一般资料 6例NDM男孩5例,女孩1例。合并小于胎龄儿3例,患儿诊断年龄为3~256 d,中位年龄为50 d。随访时间4.5~105.2个月。1例因患儿诊断NDM后发现其母亲为空腹血糖受损,余病例无糖尿病家族史。见表1。

2.2 初次诊断时情况 3例以发热感染为首发症状,3例以反应差起病。初诊时4例合并糖尿病酮症

酸中毒,1例合并糖尿病酮症。诊断时平均糖化血红蛋白 11.4% (7.35%~13.8%), C 肽均降低, ICA、IAA、GADA 抗体均阴性。急性期均用胰岛素治疗,血糖控制良好。5 例患儿行格列本脲经验性治疗,4 例有效,1 例无效停药,成功率为 80%,均无明显不良副作用。见表 1。

2.3 随访情况 随访时间最短 4.5 月,最长 8 年 6 月。1 例 TNDM,4 例 PNDM,1 例随访 4.5 月并发肝功能衰竭死亡,因随访时间短未分型。6 例行基因检测,KCNJ11 基因突变 4 例,其中 1 例为首次报道。1 例 TNDM 急性期予胰岛素治疗后,转为格列本脲治疗成功,患儿 6 月龄时停格列本脲,8 岁时糖尿病复发,予长效小剂量胰岛素治疗血糖可控制平稳。3 例使用格列本脲 PNDM 随访至今血糖均控制良好,无明显不良反应,经基因检测证实均为 KCNJ11 突变所致。1 例使用胰岛素治疗 PNDM,随访至今 1 岁 4 月,血糖波动相对较大。5 例生长发育与同性别同龄儿相仿,无语言运动发育落后。见表 1。

3 讨论

新生儿糖尿病多指小于 6 个月婴儿的持续性高

血糖(血浆葡萄糖浓度 150~200 mg/dL)。然而最近的研究发现,单基因形式的 NDM 在 1 岁时仍可发病^[5,8],因此推荐 1 岁以下发病的糖尿病病人行基因检测以精准化指导诊疗^[9]。单基因 NDM 的预后和治疗方案在很大程度上取决于哪些基因受到影响。基因检测使 NDM 精准化治疗比例得到很大提高^[10]。正如本文中病例 3,初诊年龄 8 月余,发病年龄超过传统关于 NDM 认知 6 月龄内,行基因检测明确为 KCNJ11 突变,行格列本脲治疗有效,停用胰岛素,服用格列本脲控制血糖良好,无明显低血糖事件发生,已随访至 7 岁 5 月,患儿生长发育正常,此例患儿精准化治疗得益于基因检测。

TNDM 的儿童通常在婴儿期(13~18 周龄)高血糖得到缓解。然而,在青春期或成年期可能会复发^[11]。TNDM 最常见的原因 6q24 基因座上的基因过度表达,由于 6 号染色体单亲二倍体、该区域的异常复制(父系复制)或 DNA 甲基化的丢失,从而激活母体等位基因而导致 6q24 处印记缺失的结果^[12]。第二个最常见原因是编码电压依赖性钾通道亚单位(K_{ATP})的两个基因突变^[13],分别为 KCNJ11 编码的

表 1 6 例新生儿糖尿病临床特点分析

病 例	性 别	初诊 年龄	出生体 质量/kg	生 产	C 肽 μg/mL	HbA _{1c} /%	尿 酮	DK/ DKA	起病 症状	基因 检测	治疗	2021 随访
1	男	24 d	3.0	足 月	0.61	-	1+	DK	间断发热 3 d,吐奶伴 解稀便 2 d	KCNJ11 c.997T>G p.(Phe333Val)	胰岛素,试用格 列本脲有效,6 月 时停用,8 岁复发 胰岛素治疗	8 岁 7 月,生长发育正常
2	女	3 d	2.3	足 月	0.03	7.35	阴 性	-	少吃少哭 少动 3 d	KCNJ11 c.601C>T p.(Arg201Cys) GCK c.201G>T p.(Glu70*)	胰岛素,试用格 列本脲有效,停 用胰岛素	7 岁 4 月,生长发育正常, 服用格列本脲至今无明显 不良反应,血糖控制良好
3	男	8 个月 24 d	3.6	足 月	0.01	13.8	1+	DKA	咳嗽 1 周, 诊断糖尿 病 5 d	KCNJ11 c.509A>G p.(Lys170Arg)	胰岛素,试用格 列本脲有效,停 用胰岛素	7 岁 5 月,生长发育正常, 服用格列本脲无明显不良 反应,血糖控制良好
4	男	2 个月 17 d	3.3	足 月	0.076	11.3	2+	DKA	呻吟伴反 应差 10 h	KCNJ11 11p15.1 NM_000525.3 Exon1 c.175G>A p.(Val59Met)	胰岛素,试用格 列本脲有效,停 用胰岛素	2 岁 10 月,生长发育正常, 格列本脲无明显不良反 应,血糖控制良好
5	男	23 d	2.25	足 月	0.018	6.6	2+	DKA	拒乳伴呼 吸急促 1 d	未检测出	胰岛素	1 岁 4 月,生长发育正常, 血糖波动大
6	男	2 个月 28 d	2.3	足 月	0.298	13.3	4+	DKA	咳嗽 3 d,加 重伴喘憋 1 d	EIF2AK3 基因 1-14 号外显子可能存在 大片段杂合缺失	胰岛素,试用格 列本脲治疗无效	7 月 11 d 并发肝功能衰竭 后自动出院,死亡,生长发 育较同龄儿落后

注:HbA_{1c}为糖化血红蛋白,DK为糖尿病酮症,DKA为糖尿病酮症酸中毒。

Kir6.2亚单位, ABCC8编码SUR1亚单位^[14], 这两个基因中的任何一个激活突变都会导致 K_{ATP} 通道不适当地开放, 从而导致尽管高血糖但细胞膜无法去极化和胰岛素释放障碍。

本研究中病例1为TNDM患儿, 以发热感染就诊, 合并糖尿病酮症, 胰岛素治疗病情稳定后, 转换为格列本脲并停用胰岛素治疗, 血糖控制良好。6月大时患儿病情缓解, 停用格列本脲, 本例患儿缓解期较文献报道晚, 但在随访过程至8岁时糖尿病复发, 调整为小剂量胰岛素治疗。此例患儿基因检测为KCNJ11杂合突变, Phe333Val突变未见任何文献报道, 生物信息学认为其对KCNJ11基因功能存在一定影响, 结合父母均未检出Phe333Val突变, 结合诊疗随访情况, 其突变考虑极可能为新发突变位点导致TNDM。

PNDM最常见的原因是激活KCNJ11或ABCC8的杂合突变^[15-16], 占有新生儿糖尿病病例50%以上。这两种基因突变也是TNDM的第二位常见原因。这两个基因突变的病人对磺脲类药物治疗敏感^[17]。大约25%的ABCC8或KCNJ11基因突变病人患有神经认知功能障碍, 从精神运动障碍到与严重癫痫相关的认知发育迟缓^[18], 使用磺脲类药物治疗使HbA_{1c}正常化, 同时减少ABCC8或KCNJ11突变的新生儿糖尿病中低血糖的发生率, 亦可改善神经认知功能^[19]。继KCNJ11、ABCC8基因突变之后, 第二种最常见的永久性新生儿糖尿病是胰岛素基因INS突变。INS突变可出现在20%的PNDM婴儿中。该基因突变导致胰岛素蛋白错误折叠, 从而导致内质网应激增加和最终 β 细胞死亡^[20]。INS突变病人的诊断时间晚于ATP敏感性钾离子通道突变携带者(11周比8周)^[8]。除永久性新生儿糖尿病外, 病人没有任何其他表型特征, 需要终身胰岛素治疗^[21]。

本研究中1例经基因检测未发现明确致病基因的PNDM, 故未予格列本脲转换治疗, 诊断后予胰岛素治疗至今, 生长发育正常, 但血糖控制因年龄小波动相对较大。另3例予格列本脲治疗有效PNDM患儿, 经基因检测证实均为KCNJ11基因突变。此3例患儿随访至今, 生长发育正常, 目前关于格列本脲长期服用相关疗效及副作用报道极少, 本组病例中最长已服用7年4个月, 可平稳控制血糖, 且无明显不良反应, 提示格列本脲相对较安全可靠。

KCNJ11基因突变3例患儿中有1例合并GCK杂合突变, 该患儿因“少吃少哭少动3 d”入院就诊, 入院后结合基因检测KCNJ11基因突变诊断为新生儿糖尿病, 格列本脲治疗有效, 此外该患儿合并

GCK基因杂合突变, 可导致MODY2发生, 基因检测证实GCK基因突变来源母亲, 后母亲监测血糖发现空腹血糖高, 无临床症状, 目前经饮食干预及生活锻炼后糖化血红蛋白可维持正常范围, 提示该患儿未来亦可能合并MODY2发生, 目前仍需继续随访该患儿病情进展情况。

KCNJ11突变病人可能存在广泛的神经认知障碍, 睡眠障碍, 注意缺陷多动障碍以及行为发育延迟^[22]。本研究中3例患儿经诊断后及时予格列本脲治疗, 随访至今未发现严重低血糖事件, 生长发育与同性别同龄儿相仿, 提示格列本脲可平稳控制KCNJ11突变导致NDM患儿的血糖, 同时可能对患儿神经认知发育有改善作用, 但本研究长期使用格列本脲治疗KCNJ11突变导致的NDM仅3例, 未来仍需更多相关的病例纳入研究。这也强调对于KCNJ11突变导致的NDM患儿中, 格列本脲比胰岛素治疗不仅更好的控制患儿血糖, 并可改善神经认知功能, 建议NDM诊断后尽早行基因检测以提供精准化治疗。

NDM还包括与NDM相关的综合征, 一般归类于PNDM, 发病机制包括胰岛 β 细胞破坏、胰腺发育不全或再生障碍、胰岛 β 细胞功能受损或严重胰岛素抵抗等^[1]。最常见的综合征是Wolcott-Rallison综合征(Wolcott-Rallison syndrome, WRS), 是一种由EIF2A突变引起的常染色体隐性疾病, EIF2A是一种编码翻译起始因子2- α 激酶3的基因, 在内质网的调节中起重要作用。其他特征是肝功能障碍和骨骼发育不良^[23]。

任何患有与骨骼发育不良和/或急性肝衰竭有关的PNDM, 都应怀疑患有WRS^[24]。由于该综合征的主要表现特征可能发生在疾病过程的后期, 因此, 在任何新生儿或6个月之前发生糖尿病的婴儿中, 应怀疑患有WRS。其临床过程非常多变, 糖尿病发病初期, 骨发育不良和反复肝衰竭是病人最典型的特征^[25]。通常, 糖尿病发生在6个月之前, 骨发育不良在一两岁之前。肝衰竭可能发生在疾病过程中的任何时间, 并可能在糖尿病发病后首次出现, 由于病人年龄小, 一些临床表现可能缺失, 在进行WRS的完整诊断之前可能会发生死亡。本研究中病例6, 2个月28 d时以“咳嗽3 d, 加重伴喘憋1 d”入院, 入院后完善检查示糖尿病酮症酸中毒, 予胰岛素治疗病情稳定后, 试用格列本脲治疗无效, 基因检测示EIF2A3基因1~14号外显子可能存在大片段杂合缺失。随访中患儿合并3次肺部感染, 7个月11 d时并发肝功能衰竭后自动出院死亡, 此例患儿先发生NDM, 随后出现肝功能衰竭, 未发现骨发

育不良,考虑病程短,仍应考虑WRS可能。

综上所述,1岁内发病糖尿病病人应考虑基因检测,因为NDM的临床表型与基因型异质性密切相关。磺胺类药物可以用于治疗 K_{ATP} 通道基因突变(KCNJ11和ABCC8),并可改善神经认知功能。建议所有新生儿糖尿病病人进行密切随访,并关注磺胺类药物长期治疗反应。

参考文献

- [1] BELTRAND J, BUSIAH K, VAIVRE-DOURET L, et al. Neonatal diabetes mellitus [J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 540718. DOI: 10.3389/fped.2020.540718.
- [2] NANSSEU JR, NGO-UM SS, BALTI EV. Incidence, prevalence and genetic determinants of neonatal diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis protocol [J]. *Syst Rev*, 2016, 5 (1):188.
- [3] DE LEÓN DD, STANLEY CA. Permanent neonatal diabetes mellitus: genere views [M]. Seattle (WA): University of Washington, 1993:2008.
- [4] CAO BY, GONG CX, WU D, et al. Genetic analysis and follow-up of 25 neonatal diabetes mellitus patients in China [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:6314368. DOI: 10.1155/2016/6314368.
- [5] LEMELMAN MB, LETOURNEAU L, GREELEY SAW. Neonatal diabetes mellitus: an update on diagnosis and management [J]. *Clin Perinatol*, 2018, 45(1):41-59.
- [6] SHIMOMURA K, MAEJIMA Y. K_{ATP} channel mutations and neonatal diabetes [J]. *Intern Med*, 2017, 56(18):2387-2393.
- [7] ASHCROFT FM, PULJUNG MC, VEDOVATO N. Neonatal diabetes and the K_{ATP} channel: from mutation to therapy [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(5):377-387.
- [8] LETOURNEAU LR, CARMODY D, WROBLEWSKI K, et al. Diabetes presentation in infancy: high risk of diabetic ketoacidosis [J/OL]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (10): e147-e148. DOI: 10.2337/dc17-1145.
- [9] RUBIO-CABEZAS O, ELLARD S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options [J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 80 (3):137-146.
- [10] GREELEY SA, JOHN PM, WINN AN, et al. The cost-effectiveness of personalized genetic medicine: the case of genetic testing in neonatal diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(3):622-627.
- [11] TOUATI A, ERREA-DORRONSORO J, NOURI S, et al. Transient neonatal diabetes mellitus and hypomethylation at additional imprinted loci: novel ZFP57 mutation and review on the literature [J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(3):301-307.
- [12] DAHL A, KUMAR S. Recent advances in neonatal diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13:355-364.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] GOPI S, KAVITHA B, KANTHIMATHI S, et al. Genotype-phenotype correlation of K_{ATP} channel gene defects causing permanent neonatal diabetes in Indian patients [J]. *Pediatr Diabetes*, 2021, 22(1):82-92.
- [17] ASHCROFT FM, PULJUNG MC, VEDOVATO N. Neonatal diabetes and the K_{ATP} channel: from mutation to therapy [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(5):377-387.
- [18] LANDMEIER KA, LANNING M, CARMODY D, et al. ADHD, learning difficulties and sleep disturbances associated with KCNJ11-related neonatal diabetes [J]. *Pediatr Diabetes*, 2017, 18 (7):518-523.
- [19] 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.
- [20] GOPI S, GOWRI P, PANDA JK, et al. Insulin gene mutations linked to permanent neonatal diabetes mellitus in Indian population [J]. *J Diabetes Complications*, 2021, 35(12):108022. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108022.
- [21] DIMOVA R, TANKOVA T, GERGELCHEVA I, et al. A family with permanent neonatal diabetes due to a novel mutation in INS gene [J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 108 (2): e28-e30. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.02.021.
- [22] CARMODY D, PASTORE AN, LANDMEIER KA, et al. Patients with KCNJ11-related diabetes frequently have neuropsychological impairments compared with sibling controls [J]. *Diabet Med*, 2016, 33(10):1380-1386.
- [23] ZHAO N, YANG YL, LI P, et al. Identification of two novel compound heterozygous EIF2AK3 mutations underlying wolcott-rallison syndrome in a Chinese family [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 679646. DOI: 10.3389/fped.2021.679646.
- [24] ANNE RP, VASIKARLA M, OLETI TP. Wolcott-rallison syndrome affecting three consecutive conceptions of a consanguineous couple [J]. *Indian Pediatr*, 2021, 58(1):80-81.
- [25] SENÉE V, VATTEM KM, DELÉPINE M, et al. Wolcott-rallison syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity [J]. *Diabetes*, 2004, 53(7):1876-1883.

(收稿日期:2021-11-22,修回日期:2022-01-06)